

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7046793号

(P7046793)

(45)発行日 令和4年4月4日(2022.4.4)

(24)登録日 令和4年3月25日(2022.3.25)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	47/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/06
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22

請求項の数 18 (全134頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-506186(P2018-506186)

(86)(22)出願日 平成28年8月5日(2016.8.5)

(65)公表番号 特表2018-522905(P2018-522905 A)

(43)公表日 平成30年8月16日(2018.8.16)

(86)国際出願番号 PCT/US2016/045908

(87)国際公開番号 WO2017/024282

(87)国際公開日 平成29年2月9日(2017.2.9)

審査請求日 令和1年8月1日(2019.8.1)

(31)優先権主張番号 62/201,199

(32)優先日 平成27年8月5日(2015.8.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 596115687

ザ チルドレンズ メディカル センター
コーポレーション
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02
115, ボストン, シャタック・ストリ
ート 55

(73)特許権者 596060697

マサチューセッツ インスティテュート
オブ テクノロジー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02
139 ケンブリッジ, マサチューセッツ
・アヴェニュー・77

(74)代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(72)発明者 コヘイン, ダニエル, エス.

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 薬物送達のための浸透促進剤を含む組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下：

(a) 治療剤または治療剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；
および

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ポリマーを含む；

を含む組成物であって、

ここで：

組成物は、相転移温度より高い温度でゲルを形成し；ならびに

相転移温度は、約37℃未満である；

ならびに、条件(i)、(ii)および(iii)：

(i) 組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約5℃より低い；

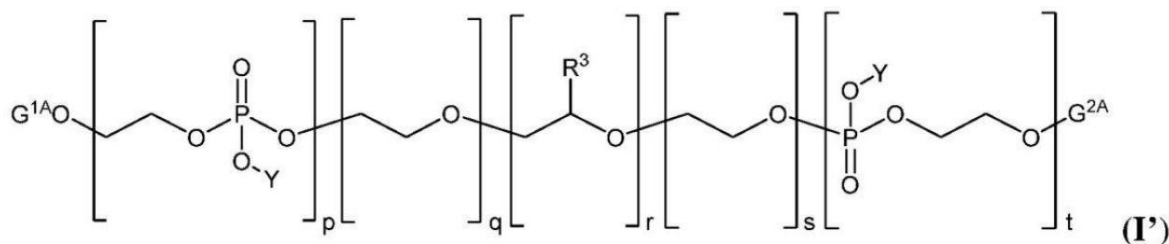
(ii) 組成物の貯蔵弾性率は、約37℃の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約15%より高いかまたは約500Paより高い(いずれか低い方)；ならびに

(iii) 組成物の損失弾性率は、約37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約15%～約150%である；

ここで、参照組成物は、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成

物である、
 のうちの少なくとも1つが満たされる；
 ここで、ポリマーは、式（I'）：

【化1】



10

式中：

Yの各々の場合は、独立して、C1～6アルキルであり；
 R³の各々の場合は、独立して、メチルであり；
 G^{1A}およびG^{2A}の各々は、独立して、水素であり；ならびに
 p、q、r、sおよびtの各々は、独立して、1～200の整数（境界を含む）であり、
 ここで、pとtとの合計は、少なくとも1であり、および、q、rおよびsの合計は、
 少なくとも1である、
 で表される、前記組成物。

20

【請求項2】

条件（i）、（ii）および（iii）：

（i）組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約5℃より低い；
 （ii）組成物の貯蔵弾性率は、約37℃の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約15%より高い；ならびに
 （iii）組成物の損失弾性率は、約37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約80%～約120%である；
 のうちの少なくとも1つが満たされる、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

貯蔵弾性率が、約37℃の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約50%、約70%、約80%、約90%または約100%より高い；または
 組成物の相転移温度が、参照組成物の相転移温度より低い、および／または
 組成物の相転移温度が、約10℃より高い、
 請求項1または2に記載の組成物。

30

【請求項4】

組成物の相転移温度が、約20℃より高い、約20℃より高い、または約30℃より高い、
 請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

少なくとも約0.5%wt/vol、少なくとも約1%wt/vol、少なくとも約2%wt/vol、
 少なくとも約3%wt/vol、少なくとも約4%wt/vol、少なくとも約5%wt/volの浸透促進剤、
 少なくとも約6%wt/volの浸透促進剤、少なくとも約7%wt/volの浸透促進剤、
 または少なくとも約8%wt/volの浸透促進剤を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

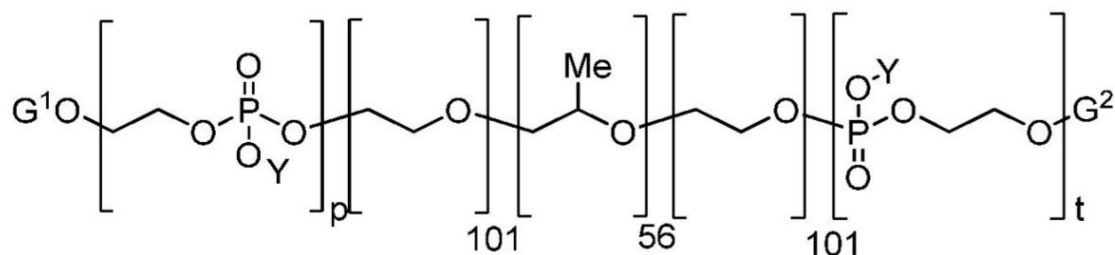
40

【請求項6】

ポリマーが、式：

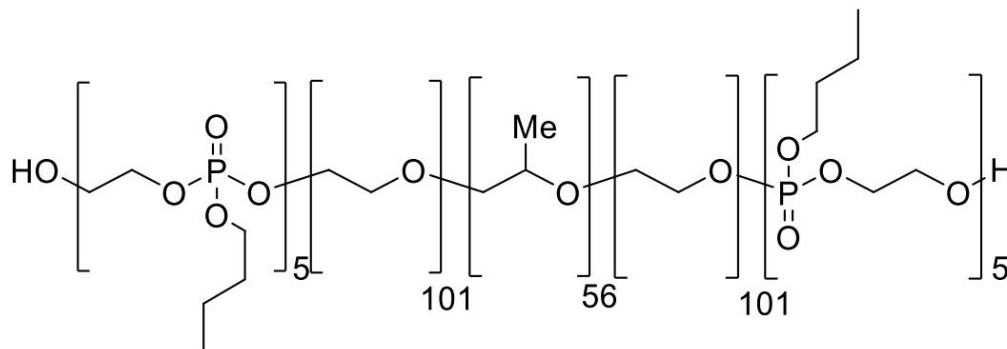
50

【化 2】



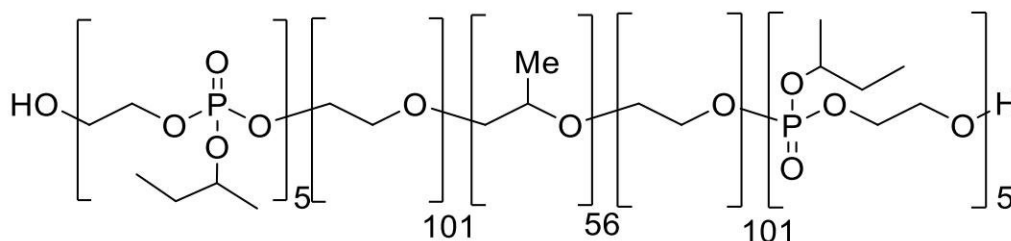
または

【化 3】



または

【化 4】



で表される、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

浸透促進剤が、界面活性剤、テルペン、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物、アルコール、ピロリドン、スルホキシド、脂肪酸、麻酔剤；ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、コカミドプロピルベタイン、セチルアルコール、オレイルアルコール、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘプタデシル硫酸ナトリウム、エイコシル硫酸ナトリウム、硫酸ニコチン、タウロコール酸硫酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド、トリデシルリン酸ナトリウム；デシルジメチルアンモニオプロパンスルホナート、オレイルケムベタイン、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホナート；塩化ベンジルピリジニウム、塩化ドデシルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルミリスチルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルステアリルアンモニウム、臭化オクチルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、ポリソルベート 60、またはポリソルベート 80；リモネン、シメン、ピネン、カンファー、メントール、コムホン、フェランドリン、サビネン、テルピネン、ボルネオール、シネオール、ゲラニオール、リナロール、ピペリトン、テルピネオール、オイゲノール、酢酸オイゲノール、サフロール、安息

香酸ベンジル、フムレン、ベーターカリオフィレン、ユーカリトール、ヘキサン酸、オクタ酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノレイン酸、リノレン酸、コール酸；ウンデカン酸エチル、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸パルミチル、セバシン酸ジエチル、モノラウリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、またはピペラジンカルボン酸エチル；ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、ソルビタンモノオレート、オクトキシノール-9、セバシン酸ジエチル、ポリアクリル酸ナトリウム（2500000MW）、またはオクチルドデカノール；ピロリドン；ジメチルスルホキシドまたは長鎖ジアルキルスルホキシド；脂肪酸；アゾン様化合物、ここで任意に、アゾン様化合物が、1-ベンジル-4-（2-（（1，1-ビフェニル）-4-イルオキシ）エチル）ピペラジンである；アミノアミド麻酔剤；アミノエステル麻酔剤；またはブピバカイン、テトラカイン、プロカイン、プロパラカイン、プロポキシカイン、ジメトカイン、シクロメチカイン、クロロプロカイン、ベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、アルチカイン、カルチカイン、エチドカイン、メピバカイン、ピペロカインおよびトリメカインからなる群から選択される麻酔剤から選択される、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

浸透促進剤が、リモネンであり、組成物が1.5～3重量%のリモネンを含み；ここで任意に、浸透促進剤が、ドデシル硫酸ナトリウム、リモネン、およびブピバカインの組み合わせである、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

治療剤が、抗生剤、麻酔剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗線維化剤、抗硬化剤、抗凝固剤、診断剤、抗菌剤またはステロイドであり、ここで任意に、治療剤が、シプロフロキサシン、セフロキシム、セファドロキシム、セファゾリン、セファロチン、セファレキシン、セファクロール、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニール、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフボドキシム、セフトラジウム、セフトチブテン、セフトチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、セフトビプロール、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンB、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシトロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、スペクチノマイシン、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリン、ピペラシリン、チカルシリン、マフェニド、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリムおよびトリメトプリム-スルファメトキサゾールからなる群から選択される抗生剤である；または治療剤が、ブピバカイン、テトラカイン、プロカイン、プロパラカイン、プロポキシカイン、ジメトカイン、シクロメチカイン、クロロプロカイン、ベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、アルチカイン、カルチカイン、エチドカイン、メピバカイン、ピペロカインおよびトリメカインからなる群から選択される麻酔剤である；および治療剤が、アセチルサリチル酸、アモキシプリン、ベノリレート(benorylate/benorilate)、サリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、エテンザミド、フェイスマリン、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸サリチル、サリチルアミド、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、ブロムフェナク、エトドラク、インドメタシン、ナブメトン、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダク、トルメチン、イブプロフェン、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、カルプロフェン、デクスイブプロフェン、デクスエトプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピプロフェン、スプロフ

エン、チアプロフェン酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、トルフェナム酸、フェニルブタゾン、アンピロン、アザプロパゾン、クロフェゾン、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、フェニルブタゾン、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロンおよびアルドステロンからなる群から選択される抗炎症剤である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の組成物。

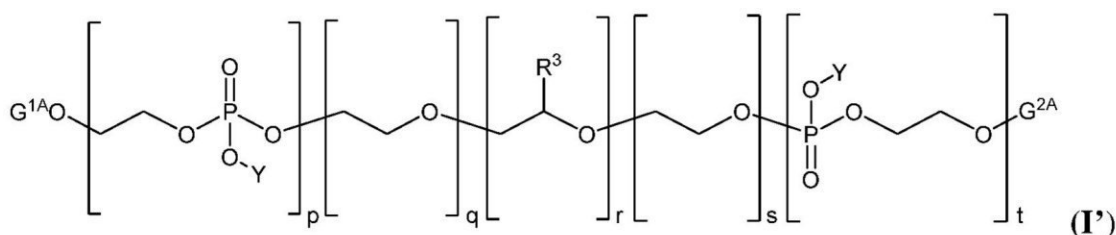
【請求項 10】

(i) 麻酔剤、任意にブピバカイン；(ii) 抗炎症剤、任意にデキサメタゾン；(iii) β -ラクタマーゼ阻害剤；および(iv) ステロイドから選択される付加治療剤をさらに含む、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

式 (I')：

【化 5】



式中：

Y の各々の場合は、独立して、C₁～6アルキルであり；

R³ の各々の場合は、独立して、メチルであり；

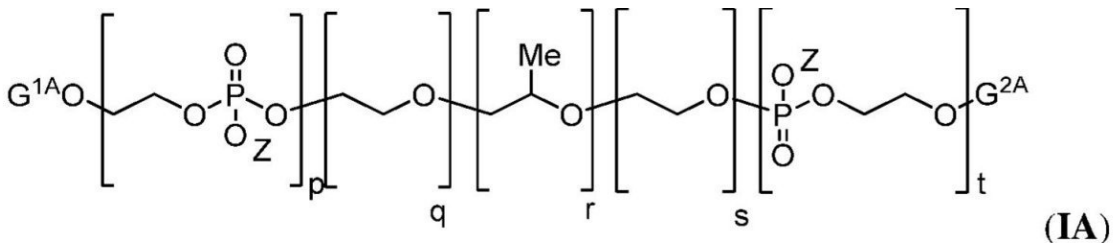
G^{1A} および G^{2A} の各々は、独立して、水素であり；ならびに

p、q、r、s および t の各々は、独立して、1～200 の整数（境界を含む）であり、ここで、p と t との合計は、少なくとも 1 であり、および、q、r および s の合計は、少なくとも 1 である、

で表されるポリマーを含む、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせであって；

ここで任意に、ポリマーは式：

【化 6】



式中：

Z の各々の場合は、独立して、C₁～6アルキルであり；

G^{1A} および G^{2A} の各々は、独立して、水素であり；ならびに

p、q、r、s および t の各々は、独立して、1～200 の整数であり、ここで、p と t との合計は、少なくとも 1 であり、および、q、r および s の合計は、少なくとも 1 であり；

マトリクス形成剤は、相転移温度より高い温度でゲルを形成し；ならびに

相転移温度は、約 37℃未満である；

ならびに、条件 (i)、(ii) および (iii)：

(i) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせを含む組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約5℃より低い；

(ii) 組成物の貯蔵弾性率は、約37℃の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約15%より高い；ならびに

(iii) 組成物の損失弾性率は、約37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約80%～約120%である；

ここで、参照組成物は、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成物である、

のうちの少なくとも1つが満たされる、

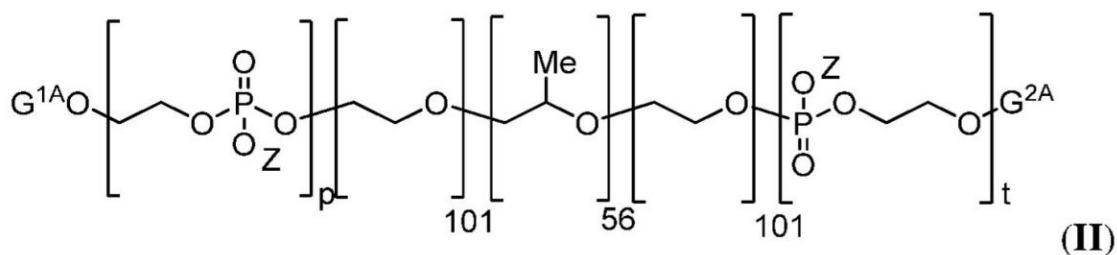
で表される、前記マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ。

10

【請求項12】

ポリマーが、式：

【化7】



20

式中：

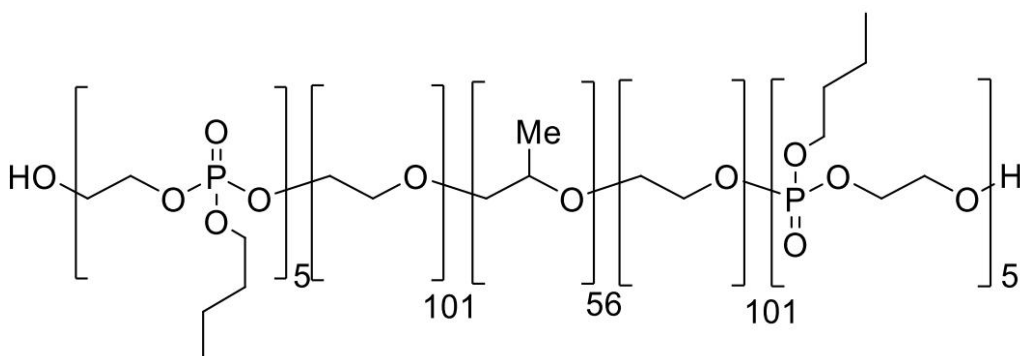
pおよびtの各々は、独立して、1～200の整数（境界を含む）であり、

ここで、pとtとの合計が、少なくとも1である、

で表され；

さらに任意にポリマーが、式：

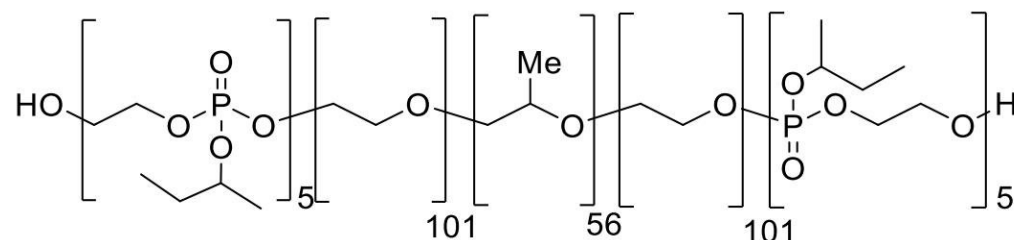
【化8】



30

または

【化9】



40

で表される、請求項11に記載のマトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ。

【請求項13】

治療剤をさらに含む、請求項11または12に記載のマトリクス形成剤またはマトリクス

50

形成剤の組み合わせ。

【請求項 14】

A) 感染性疾患；

B) 耳疾患、ここで、浸透促進剤は、鼓膜を越えての治療剤の流動を増大させる；ならびにここで、マトリクス形成剤は、ホスホエステルモノマーを含むコポリマーを含む；ならびに

C) 耳疾患、ここで、浸透促進剤は、障壁を越えての治療剤の流動を増大させる；ならびにここでマトリクス形成剤は、架橋可能な官能基を含む多糖誘導体を含む；

から選択される疾患の処置における使用のための、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 11～13 のいずれか一項に記載のマトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ。

10

【請求項 15】

マトリクス形成剤が、ホスホエステルモノマーを含むコポリマーを含み、当該コポリマーが、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポロキサマー、ポロキサマー 407、ポロキサマー 188、ポロキサミン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチル（ヒドロキシエチル）セルロース、キシログルカン、アセテート、フタレート、ラテックス、ポリ（アクリル酸）、N-イソプロピルアクリルアミド、セルロース、キトサン、デキストラン、およびヒアルロン酸、ならびにそれらの誘導体からなる群から選択されるブロックをさらに含む、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

マトリクス形成剤が、ヒアルロン酸誘導体、セルロース誘導体またはデキストラン誘導体から選択される多糖誘導体を含み；ここで任意に、架橋可能な官能基が、アミン、アミド、アルデヒド、エステル、ケトン、ヒドロキシル、ヒドラジン、ヒドラジド、マレイミドおよびスルフヒドリルからなる群から選択される、請求項 14 に記載の組成物。

20

【請求項 17】

約 0℃～約 37℃の相転移温度でゲルを形成する、請求項 1～10 および 14～16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

容器、請求項 1～10 および 14～17 のいずれか一項に記載の組成物、および組成物をそれを必要としている対象に投与するための指示を含み；ここで任意に、点滴器、シリンジ、カテーテルまたはダブルバレルシリンジをさらに含む、耳疾患を処置するためのキット。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2015年8月5日に出願された米国仮出願 U.S.S.N. 62/201,199 に対して 35 U.S.C. § 119 (e) 下における優先権を主張し、該仮出願は、本明細書において参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

背景

米国において、毎年 1200 万～1600 万の医師の往診が中耳炎（OM）に帰し、これを最も一般的な特に処置される小児期疾患としている。[1] 急性 OM（AOM）の有症率の 90% が、人生の最初の 5 年以内に起こり、[2] 米国の全小児のうちの 90～95% が、2 歳までに少なくとも 1 回の記述された中耳の滲出を有する。[3] 小児に対して書かれた全ての処方箋のうちの 25% パーセントが、急性中耳炎の処置のためのものである。疾患の再発もまた著しく、米国における全小児のうちの 3 分の 1 が、7 歳までに 6 回以上の AOM のエピソードを有する。[4] さらに、疫学的研究は、小児、特に乳児の間の再発性 OM の蔓延が増加していることを示唆する。[5] 他の先進国の小児における O

40

50

Mの発生は、米国におけるものと類似する。開発途上世界においては、OMは、しばしば聴覚の永久的な後遺症をもたらす慢性化膿性中耳炎の発症に起因して、および、全世界で25,000人を超える死者をもたらすと概算される頭蓋内合併症に起因して、小児期の死亡の重要な原因であり続ける。[6]

【0003】

急性OMは、米国の小児における抗菌剤の処方のも一般的な理由であり、当該疾患の高い蔓延率および頻繁な再発は、病原性細菌の間の抗生物質耐性の増大が進行していることの部分的な原因であると考えられている。過去十年にわたる小児における抗菌剤の使用の約25%の減少の成功にも関わらず、抗菌剤耐性の増大は持続している。

【0004】

現在の耳感染の処置は、全身性の経口での抗生物質からなり、これは、5～10日間にわたる複数の用量および抗生物質に対する全身暴露を必要とする。抗生物質耐性の増大は、OMの多くの多因子性の病因と組み合わせられて、OMの診断および処置における困難を提起する。さらに、現行の処置は、胃腸管の副作用に起因する患者のコンプライアンスの問題、感染の部位における薬物の有効濃度の欠如、および日和見感染の可能性を含む、多くの欠点を提示する。急性の感染の徴候が沈静した後ですら、一般に72時間以内に、感染の根本的原因は、処置の残りの期間にわたって、およびそれを越えて、2か月間までも存続し得る。したがって、感染の再発を予防するために、医師の処方箋に対するコンプライアンスが重要となる。

【0005】

OMの処置のための、活性治療剤の直接的に中耳への局所的な持続的な送達は、全身投与よりはるかに高い薬物の濃度を中耳において可能にしつつ、全身暴露およびその有害作用を最小化し得た。しかし、鼓膜(TM)は、わずか10細胞の層厚ではあるが、最小の中等度に疎水性の分子以外の全てに対して、概ね不透過性である障壁を呈する。皮膚の最も薄い層であるにもかかわらず、それはなお鼓膜を越える拡散に対する障壁である。したがって、中耳感染の直接処置が問題となる。中耳感染などの耳疾患の現行の処置の弱点は、非侵襲的でありかつ直接作用する、新たな処置の必要性を示唆する。

【発明の概要】

【0006】

要旨

本明細書において提供されるのは、鼓膜(TM)を越えての持続的な薬物流動による非侵襲的な鼓膜を越えた中耳炎(OM)処置を目的とする、組成物および方法である(例えば図1を参照)。化学的浸透促進剤(CPE)は、一般に経皮送達のために用いられ、鼓膜を越えた流動などを可能にし得る。ある態様において、最適化された処方物の単回の適用は、中耳に局限した高濃度の抗生物質を提供することができ、経口治療の弱点を伴わない細菌性中耳炎の根絶をもたらすことができる。かかる処方物はまた、鼓膜を越えての薬物送達を必要とする耳の他の疾患の処置においても有用である。

【0007】

典型的なOM処置は、10日間の広域スペクトラム経口抗生物質のコースからなる。このように有病率および再発率の高い疾患に対しての全身性抗生物質の広範な使用は、部分的に、上咽頭において病原性細菌において観察される抗生物質耐性の増加が進行していることの原因である。殆どの場合において、肺炎などの抗生物質耐性感染症、皮膚、軟組織および胃腸管感染は、長期のおよび／または高額な処置を必要とし、入院を長引かせ、さらなる医師の往診および保険医療の使用を余儀なくし、抗生物質により容易に処置可能な感染症と比較して、より大きな身体障害および死亡をもたらす。複数用量レジメンについてのコンプライアンスはまた、世界の一部においては困難となり得る。コンプライアンスおよび抗生物質耐性はまた、再発性OMの長期予防においてより問題となり得る。有効で持続的な局所治療により、コンプライアンスの問題に取り組むことができる、薬物耐性および慢性化膿性中耳炎の発症に影響を及ぼし、鼓膜切開管留置(再発性OMにおいてTM中に移植して中耳のドレナージを増強するデバイス)の必要性を減少させる。[8]

【0008】

T Mは、三層の膜であり、その外層は、外耳道の皮膚と連続した角質化重層扁平上皮である。最も内側の層は、単純な立方状粘膜上皮である。これらの上皮の間は、弾性線維(fibro-elastic)結合組織ならびに関連した血管および神経の層である。ヒトT Mは、わずか約100 μ mの厚みであるが、6～10個の細胞の層である外側の上皮が、そのケラチンおよび脂質リッチな角質層により、最小の親油性分子以外に対して透過不能な障壁を形成する。[11]

【0009】

直接的に標的組織への、局所的な、持続的な薬物送達は、全身適用に対して、いくつかの利点を有し、これは、より少ない全身性の有害効果、使用される薬物の量がより少ないこと、潜在的により良好な治療成績、およびコストの減少を含む。T Mの不透過性は、局所治療の開発のための中心的な課題である。

【0010】

化学的浸透促進剤(CPE)は、経皮薬物送達における低分子流動を安全に増大させるために用いられる。いくつかは、ヒトにおける使用についてFDAに承認されている。これらの剤は、しばしば、親水性のヘッドと疎水性のテイルとを有する両親媒性有機分子の不均一な群を含む界面活性剤である。いくつかのクラスの界面活性剤が研究されてきた。界面活性剤は、界面での吸着および可塑剤として作用する水溶性の剤の除去により、脂質を可逆的に修飾する。カチオン性界面活性剤は、アニオン性界面活性剤よりも著しい浸透性の流動の増大をもたらすことが知られており、アニオン性界面活性剤は、今度は、非イオン性界面活性剤よりも浸透性を増大させる。広範な非界面活性剤の化学的増強剤(例えばテルペン)もまた、角化細胞中および角化細胞の間でのタンパク質の変性、および／または脂質二層の流動性の増大をもたらす脂質の修飾もしくは破壊を含む作用の機序により、用いられてきた。

【0011】

本明細書において提供される組成物において、治療剤および浸透促進剤をマトリクス形成剤と組み合わせて、好適な条件下においてハイドロゲルを形成する組成物を形成する。かかる条件は、投与(例えば外耳道における)の間の体熱への暴露、またはその後の組成物の2つの成分またはマトリクス形成剤の混合を含んでもよい。マトリクス形成剤は、投与後にゲルを形成する化合物または化合物の混合物である。組成物は、一般に、環境条件において液体であるが、対象に投与されると、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせが、ハイドロゲルへの相転移を引き起こす。ハイドロゲルは、薬物および他の低分子のローディングを可能にする高度に多孔質の構造を有し、その後のゲルからの薬物の溶離が、周囲の組織において長期にわたって局所的な高濃度を作り出す。ある態様において、薬物は、液体組成物中にロードされる。ハイドロゲルは、それが適用された表面の形状に一致し、これに接着することができ、生体適合性である傾向がある。

【0012】

本明細書において提供される組成物について、浸透促進剤とマトリクス形成剤および治療剤との組み合わせは、治療剤の流動が改善された組成物を提供し、また、生じるハイドロゲルは、浸透促進剤の不在下における組成物により形成されたハイドロゲルと比較して、特性が改善されているか、または著しくは損なわれていない。例えば、浸透促進剤を含む組成物の相転移温度は、浸透促進剤を含まない組成物より低くてもよく、または仮にそれより高い場合であっても、成体表面への暴露の際に、ハイドロゲルの形成のために有用な範囲内に該当してよい(例えば、約0℃～約37℃の相転移温度)。別の例として、浸透促進剤を含む組成物の貯蔵弾性率および／または損失弾性率は、浸透促進剤を含まない組成物についてのものとほぼ同じ(例えば約20%以内)であってよく、または、浸透促進剤を含む組成物の貯蔵弾性率は、浸透促進剤を含まない組成物よりも高くてもよい。別の例として、浸透促進剤を含む組成物の貯蔵弾性率および／または損失弾性率は、浸透促進剤を含まない組成物についてのものとほぼ同じ(例えば、約20%または3kPa以内(いずれか高い方))であってよく、または、浸透促進剤を含む組成物の貯蔵弾性率は

10

20

30

40

50

、浸透促進剤を含まない組成物よりも高くてもよい。本明細書において提供される組成物について、浸透促進剤とマトリクス形成剤および治療剤との組み合わせは、治療剤の流動、また、限定されないが、長期の薬物放出、組成物の鼓膜への長時間にわたる接着、分解、またはそれらの組み合わせを含む、さらなる改善された特性も改善された組成物を提供し、生じるハイドロゲルの特性もまた、浸透促進剤の不在下において組成物により形成されたハイドロゲルと比較して、改善されるか、または著しくは損なわれない。

【0013】

一側面において、本明細書において提供されるのは、以下：

(a) 治療剤または治療剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；
および

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ポリマーを含む；

を含む組成物であって、

ここで：

組成物は、相転移温度より高い温度においてゲルを形成し；ならびに

相転移温度は、約37℃未満である；

ならびに、条件(i)、(ii)および(iii)のうちの少なくとも1つが満たされる：

(i) 組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約5℃より低い；

(ii) 組成物の貯蔵弾性率は、約37℃の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約15%より高い；ならびに

(iii) 組成物の損失弾性率は、約37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約80%～約120%である；

ここで、参照組成物は、(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成物である。

【0014】

一側面において、本明細書において提供されるのは、以下：

(a) 治療剤または治療剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；
および

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ポリマーを含む；

を含む組成物であって、

ここで：

組成物は、相転移温度より高い温度においてゲルを形成し；ならびに

相転移温度は、約37℃未満である；

ならびに、条件(i)、(ii)および(iii)のうちの少なくとも1つが満たされる：

(i) 組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約5℃より低い；

(ii) 組成物の貯蔵弾性率は、約37℃の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約15%より高いかまたは約500Paより高い(いずれか低い方)；ならびに

(iii) 組成物の損失弾性率は、約37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約15%～約150%である；

ここで、参照組成物は、(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成物である。

【0015】

ある態様において、条件(i)、組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約5℃未満である、が満たされる。ある態様において、条件(ii)、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約15%より高い、が満たされる。ある態様において、

条件 (i i)、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約 15 % より高いかまたは約 500 Pa より高い (いずれか低い方)、が満たされる。ある態様において、条件 (i i)、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約 15 % より高いかまたは約 1000 Pa より高い (いずれか低い方)、が満たされる。ある態様において、条件 (i i i)、組成物の損失弾性率は、参照組成物の損失弾性率の約 80 % ~ 約 120 % である、が満たされる。ある態様において、条件 (i i i)、組成物の損失弾性率は、参照組成物の損失弾性率の約 15 % ~ 約 150 % である、が満たされる。ある態様において、条件 (i) および (i i) の両方が満たされる。ある態様において、条件 (i i) および (i i i) の両方が満たされる。ある態様において、条件 (i) および (i i i) の両方が満たされる。ある態様において、条件 (i)、(i i) および (i i i) の各々が満たされる。

10

【0016】

ある態様において、ポリマーは、生分解性である。ある態様において、ポリマーは、コポリマーである。ある態様において、コポリマーは、生分解性であるか、生分解性モノマーを含む。ある態様において、コポリマーは、ブロックコポリマーである。ある態様において、コポリマーは、少なくとも 1 つの疎水性モノマーのブロックを含む。ある態様において、コポリマーは、少なくとも 1 つの疎水性モノマーのブロック、および少なくとも 1 つの非疎水性モノマーのブロックを含む。

【0017】

ある態様において、コポリマーは、ビニル性ポリマー (例えば PE、PVC、PVC、PS)、ポリアクリレート (例えば、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸)、ポリエーテル (例えば PEO、PPO、POM)、フルオロポリマー (例えば PTFE)、ポリシロキサン (例えば PDMS)、多糖 (例えばセルロース、デキストラン、ヒアルロン酸、キトサン)、ポリエステル (例えば PET、ポリヒドロキシアルカノエート (例えば、PHB))、ポリアミド (例えば、ポリ (乳酸)、ポリ (グリコール酸))、ポリホスホエステル、ポリウレタン、またはポリカーボネート、またはそれらの組み合わせのコポリマーを含む。ある態様において、コポリマーは、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポロキサマー、ポロキサマー 407、ポロキサマー 188、ポロキサミン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチル (ヒドロキシエチル) セルロース、キシログルカン、セルロース、アセテートフタレート、ラテックス、ポリ (アクリル酸)、N-イソプロピルアクリルアミドベースの系、ヒアルロン酸、キトサン、デキストランまたはゲランガム、またはこれらの誘導体、またはそれらの組み合わせのコポリマーを含む。ある態様において、コポリマーは、ポロキサマーを含む。いくつかの態様において、コポリマーは、ポロキサマー 407 を含む。ある態様において、コポリマーは、ホスホエステルモノマーを含む。ある態様において、コポリマーは、ポロキサマーおよびホスホエステルモノマーを含む。

20

30

【0018】

ある態様において、組成物は、高度の疎水性を有する。ある態様において、組成物は、光学的に透明である。

【0019】

ある態様において、組成物の相転移温度対象の体温以下である。ある態様において、組成物の相転移温度は、約 10 °C ~ 約 40 °C である。ある態様において、組成物の相転移温度は、約 20 °C ~ 約 40 °C である。ある態様において、組成物の相転移温度は、同じ組成物であって浸透促進剤を含まないものの相転移温度プラス約 5 °C よりも低い。

40

【0020】

ある態様において、組成物は、疾患を処置することにおいて有用である。いくつかの態様において、組成物は、感染性疾患を処置することにおいて有用である。いくつかの態様において、組成物は、耳疾患を処置することにおいて有用である (例えば障壁は鼓膜である)。いくつかの態様において、組成物は、中耳炎を処置することにおいて有用である。

【0021】

50

別の側面において、本明細書において提供されるのは、感染性疾患または耳疾患を処置するための組成物であって、該組成物は、以下を含む：

(a) 治療剤または治療剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；および

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ホスホエステルモノマーを含むコポリマーを含む。

【0022】

治療剤は、抗生物質、麻酔剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗線維化剤、抗硬化剤(anti-sclerotic agent)または抗凝固剤であってよい。ある態様において、治療剤は、シプロフロキサシン、セフロキシム、セファドロキシム、セファゾリン、セファロチン、セファレキシン、セファクロール、セファマンドール、セフォキシチン、セフprozil、セフロキシム、セフィキシム、セフジニール、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフボドキシム、セフトラジウム、セフトチン、セフトゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、セフトビプロール、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンB、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシトロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、スペクチノマイシン、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリン、ピペラシリン、チカルシリン、マフェニド、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリムおよびトリメトプリム-スルファメトキサゾールからなる群より選択される抗生物質である。いくつかの態様において、抗生物質は、シプロフロキサシンである。いくつかの態様において、抗生物質は、アモキシシリン、アジスロマイシン、セフロキシム、セフトリアキソンまたはトリメトプリムである。いくつかの態様において、抗生物質は、レボフロキサシンである。

【0023】

浸透促進剤は、界面活性剤、テルペン、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物、アルコール、または麻酔剤であってよい。浸透促進剤は、界面活性剤、テルペン、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物、アルコール、ピロリドン、スルホキシド、脂肪酸、または麻酔剤であってよい。いくつかの態様において、浸透促進剤は、界面活性剤（例えば、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤）である。いくつかの態様において、浸透促進剤は、テルペンである。いくつかの態様において、組成物は、界面活性剤浸透促進剤およびテルペン浸透促進剤を含む。

【0024】

ある態様において、浸透促進剤は、ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、コカミドプロピルベタイン、セチルアルコール、オレイルアルコール、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘプタデシル硫酸ナトリウム、エイコシル硫酸ナトリウム、硫酸ニコチン、タウロコール酸硫酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド、トリデシルリン酸ナトリウム；デシルジメチルアンモニオプロパンスルホナート、オレイルケムベタイン(chembetaine oleyl)、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホナート；塩化ベンジルピリジニウム、塩化ドデシルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルミリスチルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルステアリルアンモニウム、臭化オクチルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモ

10

20

30

40

50

ニウム、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、またはポリソルベート80である。ある態様において、浸透促進剤は、オクチル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、オクチルトリメチル臭化アンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20、またはポリソルベート80である。いくつかの態様において、浸透促進剤は、ドデシル硫酸ナトリウムである。

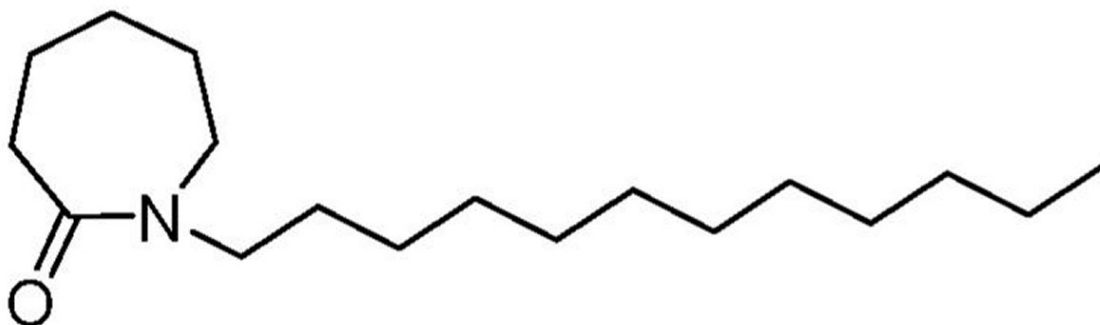
【0025】

ある態様において、浸透促進剤は、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、ソルビタンモノオレート、オクトキシノール-9、セバシン酸ジエチル、ポリアクリル酸ナトリウム（分子量2500000（MW））、またはオクチルドデカノールである。

【0026】

ある態様において、浸透促進剤は、アゾン様化合物である。ある態様において、浸透促進剤は、式：

【化1】



で表されるアゾン（例えばラウロカプラム）に類似の化合物である。

ある態様において、浸透促進剤は、ピペラジンを含む化合物である。ある態様において、浸透促進剤は、1-ベンジル-4-(2-((1,1-ピフェニル)-4-イルオキシ)エチル)ピペラジンである。

【0027】

ある態様において、浸透促進剤は、テルペン（例えばリモネン）である。ある態様において、浸透促進剤は、リモネン、シメン、ピネン、カンファー、メントール、コムホン(compound)、フェランドリン、サビネン、テルピネン、ボルネオール、シネオール、ゲラニオール、リナロール、ピペリトン、テルピネオール、オイゲノール、酢酸オイゲノール、サフロール、安息香酸ベンジル、フムレン、ベーターカリオフィレン、ユーカリトール(eucalyptol)、ヘキサノ酸、オクタン酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノレイン酸、リノレン酸、コール酸；ウンデカン酸エチル、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸パルミチル、セバシン酸ジエチル、モノラウリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、またはピペラジincarボン酸エチルである。いくつかの態様において、浸透促進剤は、リモネンである。

【0028】

ある態様において、浸透促進剤は、ブピバカイン、テトラカイン、プロカイン、プロパラカイン、プロボキシカイン、ジメトカイン、シクロメチカイン、クロロプロカイン、ベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、アルチカイン、カルチカイン、エチドカイン、メピバカイン、ピペロカインまたはトリメカインである。いくつかの態様において、浸透促進剤は、ブピバカインである。

【0029】

いくつかの態様において、浸透促進剤は、界面活性剤とテルペンとの組み合わせである。いくつかの態様において、浸透促進剤は、界面活性剤、テルペンおよび麻酔剤の組み合わせである。いくつかの態様において、浸透促進剤は、オクチル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、オクチルトリメチル臭化アンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモ

ニウム、ポリソルベート20およびポリソルベート80；ならびにテルペンから選択される界面活性剤の組み合わせである。いくつかの態様において、浸透促進剤は、オクチル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、オクチルトリメチル臭化アンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20およびポリソルベート80；ならびにリモネンから選択される界面活性剤の組み合わせである。いくつかの態様において、浸透促進剤は、ドデシル硫酸ナトリウム、リモネン、またはブピバカイン、またはそれらの組み合わせである。いくつかの態様において、浸透促進剤は、ドデシル硫酸ナトリウムとリモネンとの組み合わせである。いくつかの態様において、浸透促進剤は、ドデシル硫酸ナトリウム、リモネンおよびブピバカインの組み合わせである。

【0030】

組成物はまた、付加治療剤を含んでもよく、これは、抗炎症剤（例えば、デキサメタゾン）、麻酔剤（例えばブピバカイン）、またはβ-ラクタマーゼ阻害剤を含む。いくつかの態様において、治療剤または付加治療剤はまた、浸透促進剤としても作用する。いくつかの態様において、アミノアミド（例えばブピバカイン）またはアミノエステル（例えばテトラカイン）局所麻酔剤は、浸透促進剤と治療剤との両方として作用する。いくつかの態様において、組成物は、浸透促進剤と治療剤との両方として作用するアミノアミド（例えばブピバカイン）またはアミノエステル（例えばテトラカイン）局所麻酔剤を含み、付加治療剤を含まない。いくつかの態様において、組成物は、浸透促進剤と治療剤との両方として作用するブピバカインを含み、付加治療剤を含まない。

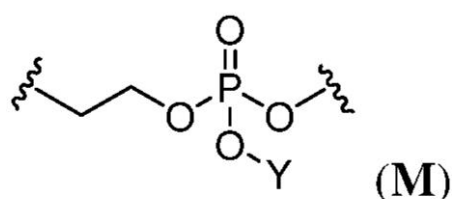
【0031】

ある態様において、治療剤は、組成物のうちの約0.01パーセント～約10パーセントを含む。ある態様において、組成物中の浸透促進剤の重量パーセントは、約0.1%～約1%、約1%～約3%、または約3%～約10%である。ある態様において、組成物中のマトリクス形成剤の重量パーセントは、約1%～約10%、約10%～約20%、約20%～約30%、約30%～約40%、または約40%～約50%である。他に記述されない限り、本明細書における組成物のパーセントは、組成物の容積あたりの成分の重量を指す。

【0032】

ある態様において、マトリクス形成剤は、式（M）：

【化2】

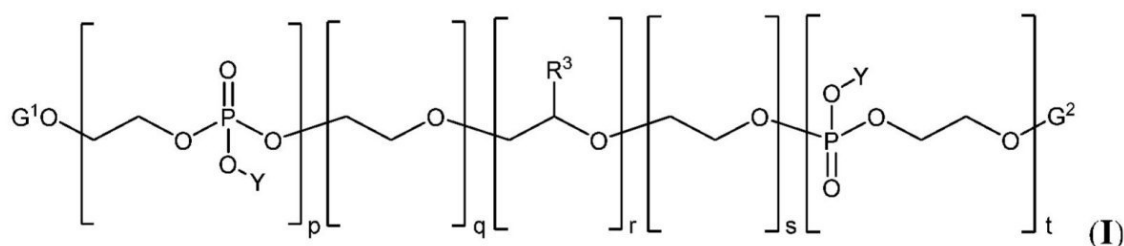


で表されるモノマーを含む。

【0033】

ある態様において、マトリクス形成剤は、式（I）：

【化3】



で表されるブロックコポリマーである。

【0034】

式 (M) および (I) について：

Y の各々の場合は、独立して、 $-R^1$ または $-L^2 R^2$ であり；

R^1 の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

L^2 の各々の場合は、独立して、結合、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、または任意に置換されたヘテロアルキニレンであり；

R^2 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアシル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、または酸素保護基であり；

R^3 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、 $-OR^b$ 、または $-N(R^b)_2$ であり；

R^b の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、酸素保護基もしくは窒素保護基であるか、または2個の R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、任意に置換されたヘテロ環式環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成し；

G^1 および G^2 の各々は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、任意に置換されたリン酸、または酸素保護基であり；ならびに

p、q、r、s および t の各々は、独立して、0～200の整数（境界を含む）であり、ここで、pとtとの合計は、少なくとも1であり、q、r および s の合計は、少なくとも1である。

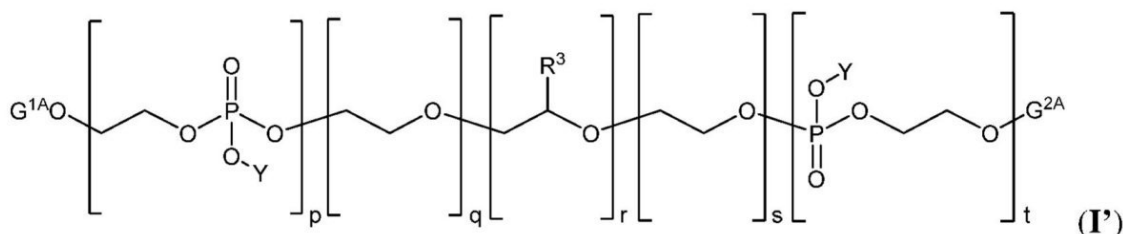
【0035】

ある態様において、マトリクス形成剤は、ポロキサマー407 (P407)、または類似のアナログを含むブロックコポリマーを含み、これは、その末端ヒドロキシル基によりポリホスホエステル (PPE) ブロックに連結されている (図7を参照)。疎水性PPE側鎖により、ハイドロゲルモジュラス (hydrogel modulus) を増大すること、in situでのハイドロゲルの浸食を軽減すること、ゲル化の間のミセルへのパッキングを増強すること、ゲル化温度を低下させること、またはそれらの組み合わせを行うことができる。組成物の熱応答性および生物接着の特徴は、側鎖の選択 (例えばアルキル側鎖、アクリル側鎖) により調整することができる。

【0036】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、式 (I')：

【化4】



で表されるマトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせであって、

式中、Y の各々の場合は、独立して、 $-R^1$ または $-L^2 R^2$ であり；

R^1 の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたア

ルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

L²の各々の場合は、独立して、結合、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、または任意に置換されたヘテロアルキニレンであり；

R²の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアシル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、-OR^b、-N(R^b)₂、または酸素保護基であり；

R^{3A}の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、-OR^b、または-N(R^b)₂であり；

R^bの各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、酸素保護基もしくは窒素保護基であるか、または2個のR^bは、それらが結合している窒素と一緒にあって、任意に置換されたヘテロ環式環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成し；

G^{1A}およびG^{2A}の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアミン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、任意に置換されたリン酸、または酸素保護基であり；

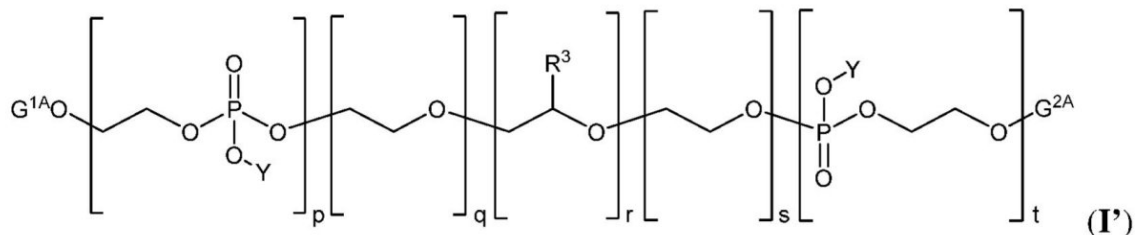
【0037】

p、q、r、sおよびtの各々は、独立して、0～200の整数（境界を含む）であり、ここで、pとtとの合計は、少なくとも1であり、q、rおよびsの合計は、少なくとも1である。

【0038】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、式(I')：

【化5】



で表されるマトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせを含む組成物である。

【0039】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、本明細書において記載されるような、治療剤、浸透促進剤およびマトリクス形成剤を含む組成物を、それを必要としている対象に投与することを含む、感染性疾患を処置するための方法である。

【0040】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、耳疾患を処置するための方法であって、該方法は、本明細書において記載されるような、治療剤、浸透促進剤およびマトリクス形成剤を含む組成物を、それを必要としている対象に投与することを含む。ある態様において、組成物は、外耳道中に、または鼓膜に投与される。ある態様において、疾患は、中耳炎である。ある態様において、疾患は、耳感染である。ある態様において、疾患は、細菌感染である（例えば、H. influenzae、S. pneumoniae、またはM. catarrhalis感染）。

【0041】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、バイオフィルムを除菌するための方法であって、該方法は、本明細書において記載される組成物を、それを必要としている対象に投与するか、バイオフィルムをこれと接触させることを含む。

【0042】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、バイオフィルムの形成を阻害するための方法であって、該方法は、本明細書において記載される組成物を、それを必要としている対象に投与するか、または表面をこれと接触させることを含む。

【0043】

さらなる側面において、本明細書において提供されるのは、本明細書において記載される組成物を送達するための方法であって、該方法は、対象の外耳道中に組成物を投与することを含み、ここで、組成物は、鼓膜の表面に接触する。組成物は、点眼器、シリンジ、ダブルバレル(double barrel)シリンジ、またはカテーテル（例えば血管カテーテル(angiocatheter)）を用いて投与することができる。

10

【0044】

さらなる側面において、本明細書において提供されるのは、容器、本明細書において記載される組成物、および組成物を、それを必要としている対象に投与するための指示を含むキットである。キットは、組成物の対象への投与のためのデバイス、例えば点滴器、シリンジ、カテーテル、ダブルバレルシリンジ、またはそれらの組み合わせをさらに含んでもよい。

【0045】

20

本開示の組成物、組成物成分（例えば、マトリクス形成剤、治療剤および浸透促進剤）、方法、キットおよび使用はまた、以下において記載される任意の特色を組み込んでもよい：Khoo et al., Biomaterials. (2013) 34, 1281-8；米国特許番号8,822,410；2009年5月19日に出願された米国特許出願番号12/993,358；2007年4月12日に出願された米国特許出願第11/734,537号；2009年5月19日に出願されたWIPO特許出願番号PCT/US2009/003084、および2007年4月12日に出願されたWIPO特許出願番号PCT/US2007/009121：これらの各々は、本明細書において参考として援用される。

【0046】

本発明のある態様の詳細を、以下に記載するとおり、ある態様の詳細な説明において記載する。本発明の他の特色、目的、および利点は、定義、例、図面および請求の範囲から明らかであろう。

30

【0047】

添付の図面は、本明細書の一部を構成し、本発明のいくつかの態様を説明し、記載と一緒に、本発明の原理を説明するために役立つ。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】図1．鼓膜を越えた抗生物質送達のためのスキーム。

【0049】

【図2】図2A～2D．鼓膜(TM)の画像：(2A)正常な、未処置のTM；(2B)中耳炎を有するTM；(2C)シプロフロキサシンを含有するゲルを用いたTM；(2D)シプロフロキサシンおよび浸透促進剤を含有するゲルを用いたTM。スケールバー＝20 μm。

40

【0050】

【図3】図3．浸透促進剤を含有するゲルからの増強されたTM流動を示すグラフ(P407は、ポロキサマー407、Cipro＝シプロフロキサシンであり、および3CPEは、1%ドデシル硫酸ナトリウム、0.5%ブピバカイン、2%リモネンを指す)。

【0051】

【図4】図4．化学的浸透促進剤を含む18%ポロキサマー407(P407)の適用の後の音響脳幹応答(acoustic brainstem response)(ABR)閾値のシフトを示すグラフ。水

50

平の線は、変化がないことを表す。

【0052】

【図5】図5．1%ドデシル硫酸ナトリウム、2%リモネン、および0.5%ブピバカイン（3CPE）を含む、18%P407および18%P407の、貯蔵および損失弾性率についてのリニア振動剪断レオロジー測定（ 100 rad s^{-1} 、1%歪み、 1°C min^{-1} ）。

【0053】

【図6】図6．CPE Bの濃度をCPE Aの濃度に対して示す、およびCPEの間の相乗作用および拮抗作用についての条件を示すアイソボログラム。

【0054】

【図7】図7A～7C．（7A）ポロキサマーポリホスホエステルブロックコポリマーの合成。（7B）疎水性を調節するための例示的なホスホエステルペンダント基。（7C）生体接着性を増強するための例示的なホスホエステル基。

【0055】

【図8】図8．架橋可能なヒアルロン酸（HA）誘導体。上：HAアルデヒド誘導体。下：HAヒドラジド誘導体。

【0056】

【図9】図9．P407-PBP、ポロキサマー407-ポリ（ブトキシ）ホスホエステル、および出発材料P407についてのFTIR。ブトキシホスホエステルモノマーの添加を示すさらなる伸縮（stretch）が示される。

【0057】

【図10】図10．18%P407-PBP単独（ポリマー）、1%ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）を含むもの、2%リモネン（LIM）を含むもの、0.5%ブピバカイン（Bup）を含むもの、または1%ドデシル硫酸ナトリウム、2%リモネンおよび0.5%ブピバカイン（3CPE）を含むものの貯蔵および損失弾性率についてのリニア振動剪断レオロジー測定（ 100 rad s^{-1} 、1%歪み、 1°C min^{-1} ）。

【0058】

【図11A】図11．n-ブチル基を含みDPが5であるP407-PBP。図11（A）n-ブチル側基を含むP407-ポリブチルホスホエステルの化学構造；ならびにP407およびP407-PBPのFTIRスペクトル。

【図11B】図11（B）s-ブチル側基を含むP407-ポリブチルホスホエステルの化学構造および対応するFTIRスペクトル。

【0059】

【図12A】図12（A）ペンタブロックコポリマーP407-PBPの核磁気共鳴（NMR）。

【図12B】図12（B）温度の関数としての、P407誘導体の18%水溶液の貯蔵および損失剪断モジュラスに対するn-またはs-ブチルホスホエステルおよび重合度の効果。試験されたポリマーは、n-またはs-ブチル基を含み、重合度（DP）が2.5または5であるP407-PBPを含む。データは、平均±SD、 $n=4$ である。

【0060】

【図13】図13．18%の水溶液のゲル化[P407]。図13（A）、CPEを含まない18%の水溶液のゲル化[P407]；図13（B）、3CPE-18% [P407]；図13（C）18% [P407-PBP] および図13（D）、温度の関数としての3CPE-18% [P407-PBP]。注：3CPE=2%リモネン、1%SDS、および0.5%ブピバカイン。データは、平均±SD、 $n=4$ である。

【0061】

【図14】図14．上昇させた温度（ 23°C ）においてポリホスホエステル末端基の疎水性相互作用により促進されるP407-PBP水溶液のゲル化の模式図。

【0062】

【図15】図15．処方物レオロジーに対する個々のCPEおよびポリマー濃度の効果。図14（A）ゲル化温度に対する個々のCPEの効果。図15（B） 37°C でのCip-18% [P407-PBP] 溶液の貯蔵および損失剪断モジュラスに対する個々のCPEの効果。図15（C

10

20

30

40

50

）ゲル化温度に対するP407-PBP濃度の効果。全ての処方物は、3CPEを含む。図15（D）37℃での貯蔵および損失剪断モジュラスに対するP407-PBP濃度の効果（図15（B）中の点線から）。データは、平均±SD、n=4である。

【0063】

【図16】図16．TMを越えての受入チャンバー中へのシプロフロキサシンのex vivo 輸送。ハイドロゲル処方物Cip-3CPE-18% [P407-PBP] は、高いTM横断薬物流動を可能にする。データは、平均±SD、n=4である。

【0064】

【図17】図17．正常および病気のチンチラの耳におけるCip-3CPE-12% [P407-PBP] の代表的な顕微鏡写真。図17（A）Cip-3CPE-12% [P407-PBP] による処置を行わない、またはこれによる処置の後での、健康なTMにおける、およびOMの7日後のTMの、ヘマトキシリン-エオジン（H&E）染色されたTM横断面の切片。スケールバーは、12 μmを表す。図17（B）OMの7日後の、Cip-3CPE-12% [P407-PBP] による処置を行わない、またはこれによる処置の後での、鼓膜臍(umbo)-ツチ骨(malleus)領域のH&E染色された横断面。スケールバーは、20 μmを表す。

【0065】

【図18】図18．Cip-3CPE-12% [P407-PBP] についてのin vivoでの効力、薬物動態、聴覚感受性に対する影響、および組織に対する効果。図18（A）Cip-3CPE-12% [P407-PBP]（n=10）、Cip-3CPE-18% [P407]（n=5）、1%シプロフロキサシン点耳剤（n=8）の投与、または無処置（n=10）の前（第0日）および後の、OMを有する動物のパーセンテージ（それらの中耳液の吸引液中の非ゼロcfu値として定義される）。第0日は、治療剤の投与の直前の状態を反映する。*フィッシャー直接検定により、p=0.0065。図18（B）OMを有する動物からの中耳液からの細菌コロニー形成単位（cfu）の、Cip（n=4）、Cip-3CPE-18% [P407]（n=5）、Cip-3CPE-12% [P407-PBP]（n=10）でのNTHi処置からの、または無処置（n=10）の時間経過。データは、平均±SDである（この説明を目的に、Log10 cfuは、負の無限大の代わりにゼロにセットされる）。図18（C）（A）におけるものと同じ動物の中耳液中のシプロフロキサシンの経時的な濃度。黒色の点線は、NTHiについてのMICを示す。挿入図は、0~10 μg/mLの拡大した薬物濃度範囲である。データは、平均±SDである。（D）音響クリックおよび多様な周波数の短い（8ms）のトーンバーストに対する応答におけるABR閾値のシフト。ここでの全データは、それらから処置の前の閾値の中央値を引いたものを有する。赤線は、処置の前の値の四分位間範囲を示す（n=8）。200 μLのCip-3CPE-12% [P407-PBP] 処方物の投与の後の測定は、黒色である（n=8）：黒色の箱およびその中の線は、それぞれ四分位範囲および中央値を示す。小さな黒四角形は、平均値を示し、十字は、範囲を示す。

【0066】

【図19】図19．37℃での、無限浸透(infinite sink)条件下における、Cipからの、ならびにCip-18% [P407]、Cip-3CPE-18% [P407]、Cip-18% [P407-PBP] およびCip-3CPE-18% [P407-PBP] からの、シプロフロキサシンの累積放出。ゼロ時点において、各々のゲルおよび溶液中に2mgのシプロフロキサシンが含まれていた。データは、平均±SD、n=4である。

【0067】

【図20A-B】図20．12% [P407-PBP] およびCip-3CPE-12% [P407-PBP] の細胞傷害性。図20（A）12% [P407-PBP] およびCip-3CPE-12% [P407-PBP] と共に1日間または3日間にわたりインキュベートした後の、ヒト線維芽細胞（hFB）、PC12細胞および角化細胞の生存率（MTSアッセイにより決定される）。データは、平均±SD（n=4）である。図20（B）（A）におけるデータを異なるアッセイにより確認するために行われた、12% [P407-PBP] またはCip-3CPE-12% [P407-PBP] との1日間または3日間にわたるインキュベートの後の、hFBの生/死アッセイ。緑色（GFP）は、生細胞を示し、赤色（TRITC）は、死細胞を示す。

10

20

30

40

50

【図20C】(C) hFB細胞生存率は、図20(B)における生細胞および死細胞を計数して、 $\%細胞生存 = \text{生細胞} / (\text{生細胞} + \text{死細胞})$ を計算することにより得た。細胞の計数は、ImageJを用いて行った。データは、平均 $\pm$ SD ($n = 4$)である。全ての画像について、対応のある標本のt検定(pair-sample t-test)を適用した。

【0068】

【図21】図21(A)個々のCPEの浸透の増強効果。全曲線は、TMを越えて浸透したシプロフロキサシンの累積量を経時的に示す。CPEを含まない「CPEなし」を例外として、全溶液を、12%P407-PBP、1%シプロフロキサシン、および1%CPEを用いて作製した。図21(B)CPEの組み合わせの浸透の増強効果。全曲線は、TMを越えて浸透したシプロフロキサシンの累積量を経時的に示す。全溶液を液を、12%P407-PBP、1%シプロフロキサシンを用いて作製した。特に、メタクリル酸ステアリル(SM)およびSDSおよびブピバカイン(BUP) = 1.5%SM(溶解度の限界)、1%SDS、0.5%BUP; BPおよびSDSおよびBUP = 1.5%BP(溶解度の限界)、1%SDS、0.5%BUP; LIMおよびSDSおよびBUP = 2%LIM、1%SDS、0.5%BUP。

10

【0069】

【図22】図22(A)SDS、LIMおよびBUPの用量応答曲線。TMを越えて浸透したシプロフロキサシンの48時間後の累積量は、処方物中のCPEの濃度と共に増加した。全処方物を、12%P407-PBP、4%シプロフロキサシン、および対応する濃度(x軸)の個々のCPEを用いて調製した。着色された点は、2種のCPEが添加された場合の浸透を示す。例えば、SDSプロット中の赤色の点は、2%SDSの代わりに1%BUP+1%SDSが処方物に添加された場合の浸透を表す。図22(B)シプロフロキサシン処方物と比較した、レボフロキサシン処方物の鼓膜を越えての浸透。レボフロキサシンフリーの薬物溶液 = 1%レボフロキサシン水溶液; Levo、P407-PBP+3CPEs = 1.5%レボフロキサシン、12%P407-PBP、1%SDS、2%LIM、0.5%BUP; Cipro、P407-PBP+3CPEs = 1%シプロフロキサシン、12%P407-PBP、1%SDS、2%LIM、0.5%BUP; Ciproフリーの薬物溶液 = 1%シプロフロキサシン水溶液。図22(C)。TMを越えての経時的なシプロフロキサシン(左)およびデキサメタゾン(右)の浸透。4%Cip-0.1%Dex = 4%シプロフロキサシンおよび0.1%デキサメタゾン水溶液; 4%Cip-0.1%Dex-3CPE = 4%シプロフロキサシン、0.1%デキサメタゾン、1%SDS、2%LIM、0.5%BUP; 4%Cip-0.1%Dex-3CPE-18%[P407] = 4%シプロフロキサシン、0.1%デキサメタゾン、1%SDS、2%LIM、0.5%BUP、18%P407。

20

30

【0070】

【図23】図23(A) Streptococcus pneumoniae (SP) 治癒率: シプロフロキサシン-3CPEまたはシプロフロキサシン-3CPE-12%[P407-PBP]のいずれかを含む4%シプロフロキサシン処方物についての、感染した耳のパーセンテージの経時的な変化を示す。図23(B)多様な濃度のシプロフロキサシン-3CPE-12%[P407-PBP]および1%シプロフロキサシン-3CPEについての、経時的な中耳液(MEF)のシプロフロキサシン濃度。図23(C)多様な濃度のシプロフロキサシン-3CPE-12%[P407-PBP]および4%シプロフロキサシン-18%[P407]についての、18%ポロキサマー407(P407)の処方物についてのex vivo 浸透データ。

40

【発明を実施するための形態】

【0071】

ある態様の詳細な記載

本明細書において提供されるのは、障壁を通して治療剤を対象に投与するための組成物および方法である。いくつかの態様において、組成物は、対象の耳に治療剤を投与するためのものであり、障壁は鼓膜である。組成物および方法は、対象の中耳および／または内耳への剤の効率的な送達をもたらす。一側面において、組成物は、浸透促進剤の組み合わせ、治療剤、およびマトリクス形成剤を含む。浸透促進剤は、障壁(例えば鼓膜)を越えての治療剤の流動を、浸透促進剤を含まない組成物についての流動と比較して、増大させる。多様な側面において、組成物は、鼓膜を越えての治療剤の限局した持続的な送達のため

50

の単回適用組成物である。多様な側面において、組成物は、鼓膜を越えての治療剤の限局した持続的な送達のための複数回適用組成物である。本発明の組成物および方法は、抗生物質の持続放出および中耳への送達を提供することにより 中耳炎を処置することにおいて、特に有用である。

【0072】

一側面において、本明細書において提供されるのは、以下：

(a) 治療剤または治療剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；
ならびに

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ポリマーを含む；

を含む組成物であり、

ここで：

組成物は、相転移温度より高い温度でゲルを形成し；

相転移温度は、約 37℃未満である；

ならびに、条件 (i)、(ii) および (iii)：

(i) 組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約 5℃より低い；

(ii) 組成物の貯蔵弾性率は、約 37℃の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約 15%より高い；ならびに

(iii) 組成物の損失弾性率は、約 37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約 80%～約 120%である；

ここで、参照組成物は、(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成物である

のうちの少なくとも 1つが満たされる。

【0073】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、以下：

(a) 治療剤または治療剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；
ならびに

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ポリマーを含み；

を含む組成物であり、

ここで：

組成物は、相転移温度より高い温度でゲルを形成し；

相転移温度は、約 37℃未満である；

ならびに、条件 (i)、(ii) および (iii)：

(i) 組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約 5℃より低い；

(ii) 組成物の貯蔵弾性率は、約 37℃の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約 15%より高いまたは約 500 Pa より高い (いずれか低い方)；ならびに

(iii) 組成物の損失弾性率は、約 37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約 15%～約 150%である；

ここで、参照組成物は、(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成物である

のうちの少なくとも 1つが満たされる。

【0074】

ある態様において、条件 (i) 組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約 5℃未満である、が満たされる。ある態様において、条件 (ii) 組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約 15%より高い、が満たされる。ある態様において、条件

10

20

30

40

50

(i i) 組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約 15 % または 500 Pa よりも高い (いずれか低い方) 、が満たされる。ある態様において、条件 (i i) 組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約 15 % より高いかまたは約 1000 Pa より高い (いずれか低い方) 、が満たされる。ある態様において、条件 (i i i) 組成物の損失弾性率は、参照組成物の損失弾性率の約 80 % ~ 約 120 % である、が満たされる。ある態様において、条件 (i i i) 組成物の損失弾性率は、参照組成物の損失弾性率の約 15 % ~ 約 150 % である、が満たされる。ある態様において、条件 (i) および (i i) の両方が満たされる。ある態様において、条件 (i i) および (i i i) の両方が満たされる。ある態様において、条件 (i) および (i i i) の両方が満たされる。ある態様において、条件 (i) 、 (i i) および (i i i) の各々が満たされる。

10

【 0075 】

ある態様において、治療剤は、単一の治療剤である。ある態様において、治療剤は、2 つ以上 (例えば 2、3、4) の治療剤である。ある態様において、浸透促進剤は、単一の治療剤である。ある態様において、治療剤は、2 つ以上 (例えば 2、3、4) の治療剤の組み合わせである。ある態様において、マトリクス形成剤は、単一のマトリクス形成剤である。ある態様において、マトリクス形成剤は、2 つ以上 (例えば 2、3、4) のマトリクス形成剤の組み合わせである。ある態様において、治療剤または浸透促進剤は、治療剤および浸透促進剤の両方として作用することができる。ある態様において、治療剤は、治療剤および浸透促進剤の両方として作用することができる。ある態様において、浸透促進剤は、治療剤および浸透促進剤の両方として作用することができる。ある態様において、局所麻酔剤は、治療剤および浸透促進剤の両方として作用することができる。ある態様において、アミノアミドまたはアミノエステル局所麻酔剤は、治療剤および浸透促進剤の両方として作用することができる。ある態様において、アミノアミドまたはアミノエステル局所麻酔剤は、治療剤および浸透促進剤の両方として作用することができる。ある態様において、アミノエステル局所麻酔剤は、治療剤および浸透促進剤の両方として作用することができる。ある態様において、ブピバカインは、治療剤および浸透促進剤の両方として作用することができる。ある態様において、テトラカインは、治療剤および浸透促進剤の両方として作用することができる。

20

【 0076 】

ある態様において、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤の流動を、参照組成物 (例えば浸透促進剤を含まない組成物) と比較して増大させるために有効な量で存在する。ある態様において、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤の流動を、参照組成物 (例えば浸透促進剤を含まない組成物) と比較して、少なくとも約 1.05 倍、少なくとも約 1.10 倍、少なくとも約 1.2 倍、少なくとも約 1.3 倍、少なくとも約 1.4 倍、少なくとも約 1.5 倍、少なくとも約 1.6 倍、少なくとも約 1.7 倍、少なくとも約 1.8 倍、または少なくとも約 1.9 倍増大させるために有効な量で存在する。ある態様において、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ障壁を越えての治療剤の流動を、参照組成物と比較して、少なくとも約 2 倍、少なくとも約 2.5 倍、少なくとも約 3 倍、少なくとも約 4 倍、少なくとも約 5 倍、少なくとも約 10 倍、少なくとも約 25 倍、少なくとも約 50 倍、少なくとも約 100 倍、少なくとも約 250 倍、少なくとも約 500 倍、または少なくとも約 1000 倍増大させるために有効な量で存在する。ある態様において、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤の流動を、参照組成物と比較して、約 1.5 倍 ~ 約 100 倍増大させるために有効な量で存在する。

30

40

【 0077 】

ある態様において、ポリマーは、コポリマーである。いくつかの態様において、ポリマーは、生分解性である。ある態様において、コポリマーは、ブロックコポリマーである。ある態様において、コポリマーは、少なくとも 1 つの疎水性モノマーのブロックを含む。ある態様において、コポリマーは、生分解性であるか、または少なくとも 1 つの生分解性ブロックを含む。

50

【0078】

本明細書において用いられる場合、「疎水性」とは、水中に溶解しにくい、脂溶性であるポリマーを指す。本明細書において用いられる場合、「高度の疎水性」とは、低い水溶性を有し、高い程度の脂溶性を有するポリマーを指す。いくつかの態様において、疎水性ポリマーは、疎水性側鎖を含む。いくつかの態様において、高度の疎水性を有するポリマーは、疎水性側鎖を含む。疎水性の側鎖として、これらに限定されないが、アルキル（例えば、メチル）、アルケニル、アルキニル、カルボシクリルおよびアリールなどの炭化水素ラジカルを含む側鎖が挙げられる。疎水性部分はまた、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択される基を含んでもよく、ここで、ヘテロ原子含有基は、炭化水素基と実質的に類似する（例えば、1個または2個の炭素のみがヘテロ原子で置き換えられている）。疎水性側鎖は、限定されないが、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、アミノイソ酪酸、アロイソロイシン、チロシンおよびトリプトファンを含む疎水性アミノ酸の側鎖の誘導体と同じであるか、または疎水性アミノ酸の側鎖の誘導体である基を含んでもよい。非疎水性または親水性ポリマーは、水中に溶解しやすいポリマーである。

10

【0079】

ある態様において、ポリマーまたはコポリマーは、ビニル性ポリマー（例えばPE、PVC、PVDC、PS）、ポリアクリレート（例えば、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸）、ポリエーテル（例えばPEO、PPO、POM）、フルオロポリマー（例えばPTFE）、ポリシロキサン（例えばPDMS）、多糖（例えばセルロース、デキストラン、ヒアルロン酸、キトサン）、ポリエステル（例えばPET、ポリヒドロキシアルカノエート（例えば、PHB））、ポリアミド（例えば、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸））、ポリホスホエステル、ポリウレタン、またはポリカーボネート、またはそれらの組み合わせのコポリマーを含む。ある態様において、コポリマーは、天然のポリマーを含む。いくつかの態様において、コポリマーは、多糖、プロテオグリカン、グリコサミノグリカン、コラーゲン、フィブリン、ゼラチン、またはこれらの誘導体、またはそれらの組み合わせのコポリマーを含む。

20

【0080】

ポリマーまたはコポリマーのために好適な例示的なポリマーの型として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：ポリエーテル（例えば、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシドコポリマー）、ポロキサマー、ポロキサミン、セルロースおよびヘミセルロース（例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチル（ヒドロキシエチル）セルロース、キシログルカン）、アセテート、フタレート、ラテックス、ポリアクリレート（例えば、ポリアクリル酸）、N-アルキルアクリルアミド（例えば、ポリ（N-イソプロピルアクリルアミド））、ヒアルロン酸、キトサン、デキストランおよびゲランガム、およびそれらの誘導体。いくつかの態様において、ポリマーまたはコポリマーは、ポリエチレンオキシドまたはポリプロピレンオキシドを含む。いくつかの態様において、コポリマーは、ポリエチレン/ポリプロピレンコポリマーまたはポリエチレン/ポリプロピレンブロックコポリマーを含む。いくつかの態様において、コポリマーは、ポロキサマーを含む。いくつかの態様において、コポリマーは、ポロキサマー407、ポロキサマー188、ポロキサレン、ポロキサマー124、ポロキサマー237またはポロキサマー338を含む。いくつかの態様において、コポリマーは、ポロキサマー407を含む。ある態様において、ポリマーまたはコポリマーは、ホスホエステルモノマーを含む。ある態様において、コポリマーは、ポロキサマーおよびホスホエステルモノマーを含む。

30

40

【0081】

ポリマーまたはコポリマーのために好適なさらなる例示的なポリマーとして、以下が挙げられる：脂肪族ポリエステル、例えばポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）およびポリ（乳酸-コ-グリコール酸）；ポリ（炭酸トリメチレン）；ポリジオキサノンおよびコポリマー；ポリ（コハク酸ブチレン）（例えばBIONOLLE（登録商標）（Showa High Poly

50

mer Co. Ltd.) として販売されているコハク酸／アジピン酸ポリブチレンコポリマー)、およびポリ(アジピン酸ブチレン); ポリ酸無水物、例えばポリ(アジピン酸無水物) およびポリ(セバシン酸-1,3-ビス(p-カルボキシフェノキシ)カルボキシフェノキシ)プロパン; ポリ(オルトエステル); ポリ(エステルアミド)、例えば、1,4-ブタンジオール、アジピン酸および1,6-アミノヘキサン酸をベースとするポリマー(BAK1095、Bayer AG、Leverkusen); ポリ(エステルウレタン); ポリ(エステル無水物); ポリ(炭酸エステル)、例えばチロシン-ポリ(アルキレンオキシド)由来のポリ(炭酸エーテル); ポリホスファゼン、ポリアクリレート、例えばチロシン由来のポリアクリレート; ポリ(エーテルエステル)、例えばポリ(ブチレンテレフタレート)-ポリ(エチレングリコール)コポリマー(PolyActiveo(登録商標))、ポリ(ε-カプロラクトン)-ポリ(エチレングリコール)ブロックコポリマーおよびポリ(エチレンオキシド)-ポリ(ヒドロキシ酪酸)ブロックコポリマー; フマル酸ポリプロピル; ポリアセタール; ポリエーテル; 生分解性ポリシアノアクリレート; 生分解性ポリウレタン; ポリホスホエステル; ポリ(アミド-エナミン); ポリアミド; ポリ(アミノ酸); ポリカプロラクトン; ならびにポリヒドロキシアルカノエート。

【0082】

ある態様において、ポリマーまたはコポリマーは、ポリ(乳酸)(PLA)、ポリ(グリコール酸)(PGA)、PLAとPGAとのコポリマー(例えば、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLG))、ポリ(カプロラクトン)(PCL)、ポリ(ラクチド-コ-カプロラクトン)(PLC)またはポリ(グリコリド-コ-カプロラクトン)(PGC)を含む。

【0083】

ある態様において、コポリマーは、式A-B-Aのブロックコポリマーであり、ここで、Bは、疎水性ブロックであり、各々のAは、非疎水性ブロックである。ある態様において、コポリマーは、式C-A-B-A-Cのブロックコポリマーであり、ここで、各々のBまたはCは、疎水性ブロックであり、Aは、非疎水性ブロックである。ポリマーA-B-AおよびC-A-B-A-Cはまた、末端ブロックAまたはCに結合した末端基を含んでもよい。ある態様においては、BとCとは、異なるポリマーであり、ある態様においては、BとCとは同じポリマーである。ある態様において、各々のブロックAは、1~400個のモノマーのポリマーである。ある態様において、ブロックAは、20~200個のモノマーのポリマーである。ある態様において、各々のブロックBは、1~400個のモノマーのポリマーである。ある態様において、ブロックBは、20~200個のモノマーのポリマーである。ある態様において、各々のブロックCは、1~400個のモノマーのポリマーである。ある態様において、ブロックCは、20~200個のモノマーのポリマーである。ある態様において、各々のブロックAは、単一の型のモノマーを含む。ある態様において、各々のブロックAは、1つより多くの型のモノマーを含む。ある態様において、各々のブロックBは、単一の型のモノマーを含む。ある態様において、各々のブロックBは、1つより多くの型のモノマーを含む。ある態様において、各々のブロックCは、単一の型のモノマーを含む。ある態様において、各々のブロックCは、1つより多くの型のモノマーを含む。

【0084】

ある態様において、ポリマーAは、親水性ポリエーテル(例えばポリエチレンオキシド)である。ある態様において、ポリマーAは、親水性ポリエステル(例えばポリグリコール酸)である。ある態様において、ポリマーBは、疎水性ポリエーテル(例えばポリプロピレンオキシド)である。ある態様において、ポリマーBは、疎水性ポリエステル(例えばポリ乳酸)である。ある態様において、ポリマーBは、疎水性ポリエーテル(例えばポリプロピレンオキシド)である。ある態様において、ポリマーBは、疎水性ポリエステル(例えばポリ乳酸)である。ある態様において、ポリマーCは、ポリホスホエステルである。

【0085】

組成物は、相転移温度より高くに加温される前は、液体であってよい。いくつかの態様に

において、相転移温度は、対象の体温（例えば約 37℃）以下である。したがって、組成物は、対象に投与された場合に、例えば組成物を生体表面に接触させた場合に、ゲルを形成することができる。いくつかの態様において、相転移温度は、約 0℃～約 37℃、約 10℃～約 37℃、約 15℃～約 37℃、約 20℃～約 37℃、約 25℃、約 30℃～約 37℃、約 30℃～約 35℃、または約 35℃～約 40℃である。いくつかの態様において、相転移温度は、約 20℃～約 37℃である。いくつかの態様において、相転移温度は、約 0℃～約 60℃、約 10℃～約 50℃、約 20℃～約 40℃、または約 25℃～約 35℃である。いくつかの態様において、相転移温度は、約 20℃～25℃、約 25℃～約 30℃、約 30℃～約 35℃、または約 35℃～約 40℃である。いくつかの態様において、相転移温度は、約 10℃～約 50℃である。いくつかの態様において、相転移温度は、約 20℃～約 40℃である。いくつかの態様において、相転移温度は、約 15℃～約 40℃である。

10

【0086】

マトリクス形成剤を含む任意の組成物について、組成物の相転移温度は、添加物が組成物に添加される場合に变化し得る。添加物を含む組成物の相転移温度は、添加物を含まない参照組成物に対して、より高いか、より低い、または同じであってよく、これは、組成物および添加物の特徴に依存する。用語、参照組成物とは、本明細書において用いられる場合、特定の成分（例えば浸透促進剤）を例外として、それが比較されている組成物と同じ成分を含む組成物を指す。他に記述されない限り、浸透促進剤を含むかまたは除外することから生じる重量／容積％の差異は、溶媒（例えば水）の重量／容積％の変化により埋め合わされる。ある態様において、参照組成物は、治療剤およびマトリクス形成剤を含むが、浸透促進剤を含まない。ある態様において、参照組成物は、マトリクス形成剤を含むが、治療剤または浸透促進剤を含まない。ある態様において、参照組成物は、浸透促進剤およびマトリクス形成剤を含むが、治療剤を含まない。

20

【0087】

ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物（例えば浸透促進剤を含まない組成物）の相転移温度より高い。ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物（例えば浸透促進剤を含まない組成物）の相転移温度プラス約 5℃、4℃、約 3℃、約 2℃、または約 1℃より低い。ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物（例えば浸透促進剤を含まない組成物）の相転移温度プラス約 5℃より低い。ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物（例えば浸透促進剤を含まない組成物）の相転移温度プラス約 37℃より低い。ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物（例えば浸透促進剤を含まない組成物）の相転移温度プラス約 30℃、約 20℃、または約 10℃より低い。ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物（例えば浸透促進剤を含まない組成物）の相転移温度より低い。

30

【0088】

ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物（例えば浸透促進剤を含まない組成物）の相転移温度プラス約 5℃、プラス約 2℃、またはプラス約 1℃より低く、約 0℃、約 10℃、約 15℃、約 20℃、約 25℃、または約 30℃より高い。ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物（例えば浸透促進剤を含まない組成物）の相転移温度プラス約 5℃より低く、約 20℃より高い。

40

【0089】

非限定的な例として、以下の組成物を考慮する。(i) 1%シプロフロキサシンおよび(ii) 18%ポロキサマー407／ポリブチルホスホエステルコポリマーを含む組成物「A」の相転移温度は、約 33℃である。「A」の成分および(iii) 1%ドデシル硫酸ナトリウムを含む対応する組成物「B」について、相転移温度は、約 31℃まで低下する。「A」の成分および(iii) 0.5%ピピバカインを含む対応する組成物「C」について、相転移温度は、約 33℃のままである。組成物「B」および「C」は、いずれも、浸透促進剤を含まない組成物の相転移温度よりも低いか、それよりわずかに高い（例えば< 5℃）という、浸透促進剤を含む組成物の相転移温度についての基準を満たすであろう。

50

【0090】

ある態様において、組成物は、相転移温度より上であって約60℃未満、約50℃未満、または約40℃未満の温度において、ゲルである。ある態様において、組成物は、相転移温度より上であって約50℃未満の温度でゲルである。ある態様において、組成物は、約0℃～約60℃、約10℃～約50℃、約20℃～約40℃、または約25℃～約35℃の温度でゲルである。いくつかの態様において、組成物は、約20℃～25℃、約25℃～約30℃、約30℃～約35℃、または約35℃～約40℃の温度でゲルである。いくつかの態様において、組成物は、温度約10℃～約50℃の温度でゲルである。いくつかの態様において、組成物は、約20℃～約40℃の温度でゲルである。いくつかの態様において、組成物は、温度約15℃～約40℃の温度でゲルである。

10

【0091】

マトリクス形成剤を含む任意の組成物について、組成物の貯蔵弾性率および損失弾性率は、添加物が組成物に添加される場合に变化し得る。添加物を含む組成物の貯蔵弾性率は、同じ組成物であって添加物を含まないものに対して、より高いか、より低い、または同じであり、これは、組成物および添加物の特徴に依存する。添加物を含む組成物の損失弾性率は、添加物を含まない参照組成物に対して、より高いか、より低い、または同じであり、これは、組成物および添加物の特徴に依存する。ある態様において、参照組成物は、治療剤およびマトリクス形成剤を含むが、浸透促進剤を含まない。ある態様において、参照組成物は、マトリクス形成剤を含むが、治療剤または浸透促進剤を含まない。ある態様において、参照組成物は、浸透促進剤およびマトリクス形成剤を含むが、治療剤を含まない。

20

【0092】

ある態様において、条件(i i)、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約15%より高いかまたは約500Paより高い(いずれか低い方)、が満たされる。ある態様において、条件(i i)、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約15%より高いかまたは約1000Paより高い(いずれか低い方)、が満たされる。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、所与の温度において、参照組成物(例えば浸透促進剤を含まない組成物)の貯蔵弾性率の約15%より高いか、約30%より高いか、約50%より高いか、約60%より高いか、約70%より高いか、約80%より高いか、約90%より高いか、または約100%より高い。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、所与の温度において、参照組成物の貯蔵弾性率の約15%より高い(例えば浸透促進剤を含まない組成物)。ある態様において、所与の温度において、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物(例えば浸透促進剤を含まない組成物)の貯蔵弾性率の約30%より高い。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、所与の温度において、参照組成物(例えば浸透促進剤を含まない組成物)の貯蔵弾性率の約50%より高い。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、所与の温度において、参照組成物の貯蔵弾性率の約70%より高い(例えば浸透促進剤を含まない組成物)。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、所与の温度において、参照組成物(例えば浸透促進剤を含まない組成物)の貯蔵弾性率の約80%または約90%より高い。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、所与の温度において、参照組成物の貯蔵弾性率の約100%よりも高い(例えば浸透促進剤を含まない組成物)。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、所与の温度において、参照組成物(例えば浸透促進剤を含まない組成物)の貯蔵弾性率の約110%より高いか、約120%より高いか、約130%より高いか、約140%より高いか、約150%より高いか、約175%より高いか、または約200%より高い。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、所与の温度において、参照組成物(例えば浸透促進剤を含まない組成物)の貯蔵弾性率の約200%未満、約500%未満、または約1000%未満である。ある態様において、所与の温度は、約37℃である。ある態様において、所与の温度は、相転移温度～約37℃の温度である。

30

40

【0093】

ある態様において、組成物の損失弾性率は、所与の温度において、参照組成物(例えば浸

50

透促進剤を含まない組成物)の貯蔵弾性率の約200%未満、約150%未満、約125%未満、約110%未満、または約100%未満である。ある態様において、組成物の損失弾性率は、所与の温度において、参照組成物(例えば浸透促進剤を含まない組成物)の損失弾性率の約50%より高いか、約75%より高いか、または約90%より高い。ある態様において、組成物の損失弾性率は、所与の温度において、参照組成物(例えば浸透促進剤を含まない組成物)の損失弾性率の約50%~約150%、約70%~約130%、約80%~約120%、または約90%~約110%である。ある態様において、組成物の損失弾性率は、所与の温度において、参照組成物の損失弾性率の約80%~約120%である(例えば浸透促進剤を含まない組成物)。ある態様において、条件(iii)、組成物の損失弾性率は、約37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約15%~約150%である。ある態様において、所与の温度は、約37℃である。ある態様において、所与の温度は、相転移温度~約37℃の温度である。

10

【0094】

ある態様において、組成物は、少なくとも約0.1%の浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約0.5%の浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約1%の浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約2%の浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約3%の浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約4%の浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約5%の浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、または少なくとも約10%の浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約0.5%重量/容積の組成物(wt/vol)浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約1%wt/volの浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約2%wt/volの浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約3%wt/volの浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約4%wt/volの浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約5%の浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約6%wt/volの浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約7%wt/volの浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、少なくとも約8%wt/volの浸透促進剤を含み、ある態様においては、組成物は、約0.1%~約1%で浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、約0.5%~約3%で浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、約0.5%~約10%で浸透促進剤を含む。ある態様において、組成物は、約2%~約10%で浸透促進剤を含む。

20

30

【0095】

ある態様において、組成物は、相転移温度と等しいかこれより高い温度の表面に適用される。いくつかの態様において、表面は、生体表面である。ある態様において、表面は、皮膚である。ある態様において、表面は、対象の外耳道における表面である。ある態様において、対象は、鼓膜である。ある態様において、表面は、対象の軌道における(例えば、鼻腔または頬側口腔における)表面である。ある態様において、表面は、対象口における表面(例えば、歯または歯茎の表面)である。組成物は、例えば皮内または皮間(interdermal)送達により、または外科手技の間に、内部身体表面に投与することができる。ある態様において、表面は、皮内表面である。ある態様において、表面は、臓器(例えば、心臓、肺、脾臓、膵臓、腎臓、肝臓、胃、腸、膀胱)の表面である。ある態様において、表面は、結合組織である。ある態様において、表面は、筋組織(例えば、平滑筋、骨格筋、心筋)である。ある態様において、表面は、神経組織(例えば、脳、脊髄)である。ある態様において、表面は、上皮組織である。ある態様において、表面は、消化管(例えば、結腸、直腸)の表面である。ある態様において、表面は、上皮組織である。ある態様において、表面は、生殖器系(例えば、膣、子宮頸部)の表面である。ある態様において、表面は、骨である。ある態様において、表面は、血管組織である。ある態様において、表面は、創傷床(wound bed)である。ある態様において、表面は、バイオフィルムである。あ

40

50

る態様において、表面は、毛髪または毛皮である。ある態様において、表面は、医療用インプラントの表面である。

【0096】

一般に、浸透促進剤の添加のために、相転移温度、貯蔵弾性率または損失弾性率が小さな変化または変化がないことが好ましい。小さな変化とは、5℃未満の相転移温度の変化か、または10%未満のモジュラスの変化を考慮する。相転移温度の変化については、浸透促進剤を含む組成物についてのより低い相転移温度が好ましい。より低い相転移温度へのシフトは、「右シフト」または「Rシフト」に対して「左シフト」または「Lシフト」として、言及してもよい。貯蔵弾性率の変化については、浸透促進剤を含む組成物についてのより高い貯蔵弾性率が好ましい。損失弾性率の変化については、浸透促進剤を含む組成物についてのより低い損失弾性率が好ましい。

10

【0097】

ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度の約5℃以内、約3℃以内または約1℃以内であり、ここで、組成物は、浸透促進剤P1を含み、参照組成物は、浸透促進剤P1を含まない。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約10%以内、約5%以内または約2%以内の℃であり、ここで、組成物は、浸透促進剤P1を含み、参照組成物は、浸透促進剤P1を含まない。ある態様において、組成物の損失弾性率は、参照組成物の損失弾性率の約10%以内、約5%以内、または約2%以内の℃であり、ここで、組成物は、浸透促進剤P1を含み、参照組成物は、浸透促進剤P1を含まない。ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度の約5℃以内、約3℃以内または約1℃であり、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約10%以内、約5%以内、または約2%以内の℃であり、ここで、組成物は、浸透促進剤P1を含み、参照組成物は、浸透促進剤P1を含まない。

20

【0098】

ある態様において、浸透促進剤P1は、界面活性剤（アニオン性、カチオン性、非イオン性、両性イオン性）、テルペン、麻酔剤、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物またはアルコールである。ある態様において、浸透促進剤P1は、界面活性剤（アニオン性、カチオン性、非イオン性、両性イオン性）、テルペン、麻酔剤、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物、ピロリドン、スルホキシド、脂肪酸またはアルコールである。ある態様において、浸透促進剤P1は、界面活性剤である（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、コカミドプロピルベタイン、セチルアルコール、オレイルアルコール、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘプタデシル硫酸ナトリウム、エイコシル硫酸ナトリウム、硫酸ニコチン、タウロコール酸硫酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド、トリデシルリン酸ナトリウム；デシルジメチルアンモニオプロパンスルホナート、オレイルケムベタイン、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホナート；塩化ベンジルピリジニウム、塩化ドデシルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルミリスチルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルステアリルアンモニウム、臭化オクチルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80）。ある態様において、浸透促進剤P1は、テルペンである（例えば、リモネン、シメン、ピネン、カンファー、メントール、コムホン、フェランドリン、サビネン、テルピネン、ボルネオール、シネオール、ゲラニオール、リナロール、ピペリトン、テルピネオール、オイゲノール、酢酸オイゲノール、サフロール、安息香酸ベンジル、フムレン、ベターカリオフィレン、ユーカリトール、ヘキサン酸、オクタン酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノレイン酸、リノレン酸、コール酸；ウンデカン酸エチル、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプ

30

40

50

ロピル、パルミチン酸パルミチル、セバシン酸ジエチル、モノラウリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ピペラジンカルボン酸エチル)。ある態様において、浸透促進剤 P 1 は、テルペンである。ある態様において、組成物は、0.5～6.0 重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～3.0 重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～2.0 重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、2.0 重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～3.0 重量%のリモネンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～2.0 重量%のリモネンを含む。ある態様において、組成物は、2.0 重量%のリモネンを含む。ある態様において、浸透促進剤 P 1 は、麻酔剤である（例えばブピバカイン、テトラカイン、プロカイン、プロパラカイン、プロボキシカイン、ジメトカイン、シクロメチカイン、クロロプロカイン、ベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、アルチカイン、カルチカイン、エチドカイン、メピバカイン、ピペロカイン、トリメカイン）。いくつかの態様において、浸透促進剤 P 1 は、ブピバカインである。いくつかの態様において、浸透促進剤 P 1 は、ドデシル硫酸ナトリウムである。いくつかの態様において、浸透促進剤 P 1 は、リモネンである。いくつかの態様において、浸透促進剤 P 1 は、界面活性剤のうちの少なくとも2つの組み合わせ、テルペンおよび麻酔剤である。いくつかの態様において、浸透促進剤 P 1 は、ブピバカイン、ドデシル硫酸ナトリウムおよびリモネンの組み合わせである。ある態様において、浸透促進剤 P 1 は、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、ソルビタンモノオレート、オクトキシノール-9、セバシン酸ジエチル、ポリアクリル酸ナトリウム（2500000 MW）、またはオクチルドデカノールである。

10

20

【0099】

ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度より低く、ここで、組成物は、浸透促進剤 P 2 を含み、参照組成物は、浸透促進剤 P 2 を含まない。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約10%以内、約5%以内、または約2%以内の℃であり、ここで、組成物は、浸透促進剤 P 2 を含み、参照組成物は、浸透促進剤 P 2 を含まない。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約100%以内、約10%以内、約5%以内、または約2%以内の℃であり、ここで、組成物は、浸透促進剤 P 2 を含み、参照組成物は、浸透促進剤 P 2 を含まない。ある態様において、組成物の損失弾性率は、参照組成物の損失弾性率の約10%以内、約5%以内、または約2%以内の℃であり、ここで、組成物は、浸透促進剤 P 2 を含み、参照組成物は、浸透促進剤 P 2 を含まない。ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度より低く、および組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率の約10%以内、約5%以内、または約2%以内の℃であり、組成物は、浸透促進剤 P 2 を含み、参照組成物は、浸透促進剤 P 2 を含まない。

30

【0100】

ある態様において、浸透促進剤 P 2 は、界面活性剤（アニオン性、カチオン性、非イオン性、両性イオン性）、テルペン、麻酔剤、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物またはアルコールである。ある態様において、浸透促進剤 P 2 は、界面活性剤（アニオン性、カチオン性、非イオン性、両性イオン性）、テルペン、麻酔剤、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物、ピロリドン、スルホキシド、脂肪酸またはアルコールである。ある態様において、浸透促進剤 P 2 は、界面活性剤である（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、ココミドプロピルベタイン、セチルアルコール、オレイルアルコール、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘプタデシル硫酸ナトリウム、エイコシル硫酸ナトリウム、硫酸ニコチン、タウロコール硫酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド、トリデシルリン酸ナトリウム；デシルジメチルアンモニオプロパンスルホナート、オレイルケムベタイン、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホナート；塩化ベンジルピリジニウム、塩化ドデシルピリジニウム、

40

50

塩化セチルピリジニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルミリスチルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルステアリルアンモニウム、臭化オクチルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80)。ある態様において、浸透促進剤P2は、テルペンである（例えば、リモネン、シメン、ピネン、カンファー、メントール、コムホン、フェランドリン、サビネン、テルピネン、ボルネオール、シネオール、ゲラニオール、リナロール、ピペリトン、テルピネオール、オイゲノール、酢酸オイゲノール、サフロール、安息香酸ベンジル、フムレン、ベーターカリオフィレン、ユーカリトール、ヘキサン酸、オクタン酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノレイン酸、リノレン酸、コール酸；ウンデカン酸エチル、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸パルミチル、セバシン酸ジエチル、モノラウリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ピペラジンカルボン酸エチル）。ある態様において、浸透促進剤P2は、テルペンである。ある態様において、組成物は、0.5～6.0重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～3.0重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～2.0重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、2.0重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～3.0重量%のリモネンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～2.0重量%のリモネンを含む。ある態様において、組成物は、2.0重量%のリモネンを含む。ある態様において、浸透促進剤P2は、麻酔剤である（例えばブピバカイン、テトラカイン、プロカイン、プロパラカイン、プロボキシカイン、ジメトカイン、シクロメチカイン、クロロプロカイン、ベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、アルチカイン、カルチカイン、エチドカイン、メピバカイン、ピペロカイン、トリメカイン）。いくつかの態様において、浸透促進剤P2は、ブピバカインである。いくつかの態様において、浸透促進剤P2は、ドデシル硫酸ナトリウムである。いくつかの態様において、浸透促進剤P2は、リモネンである。いくつかの態様において、浸透促進剤P2は、界面活性剤のうちの少なくとも2つの組み合わせ、テルペンおよび麻酔剤である。いくつかの態様において、浸透促進剤P2は、ブピバカイン、ドデシル硫酸ナトリウムおよびリモネンの組み合わせである。ある態様において、浸透促進剤P2は、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、ソルビタンモノオレート、オクトキシノール-9、セバシン酸ジエチル、ポリアクリル酸ナトリウム（2500000MW）、またはオクチルドデカノールである。

【0101】

ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度より低く、ここで、組成物は、浸透促進剤P3を含み、参照組成物は、浸透促進剤P3を含まない。ある態様において、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率より高く、ここで、組成物は、浸透促進剤P3を含み、参照組成物は、浸透促進剤P3を含まない。ある態様において、組成物の損失弾性率は、参照組成物の損失弾性率より高く、ここで、組成物は、浸透促進剤P3を含み、参照組成物は、浸透促進剤P3を含まない。ある態様において、組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度より低く、組成物の貯蔵弾性率は、参照組成物の貯蔵弾性率より高く、ここで、組成物は、浸透促進剤P3を含み、参照組成物は、浸透促進剤P3を含まない。

【0102】

ある態様において、浸透促進剤P3は、界面活性剤（アニオン性、カチオン性、非イオン性、両性イオン性）、テルペン、麻酔剤、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物、またはアルコールである。ある態様において、浸透促進剤P3は、界面活性剤（アニオン性、カチオン性、非イオン性、両性イオン性）、テルペン、麻酔剤、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物、ピロリドン、スルホキシド、脂肪酸、またはアルコールである。ある態様において、浸透促進剤P3は、界面活性剤である（例えば、ドデ

シル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、コカミドプロピルベタイン、セチルアルコール、オレイルアルコール、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘプタデシル硫酸ナトリウム、エイコシル硫酸ナトリウム、硫酸ニコチン、タウロコール酸硫酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド、トリデシルリン酸ナトリウム；デシルジメチルアンモニオプロパンスルホナート、オレイルケムベタイン、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホナート；塩化ベンジルピリジニウム、塩化ドデシルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルミリスチルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルステアリルアンモニウム、臭化オクチルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80）。ある態様において、浸透促進剤P3は、テルペンである（例えば、リモネン、シメン、ピネン、カンファー、メントール、コムホン、フェランドリン、サビネン、テルピネン、ボルネオール、シネオール、ゲラニオール、リナロール、ピペリトン、テルピネオール、オイゲノール、酢酸オイゲノール、サフロール、安息香酸ベンジル、フムレン、ベーターカリオフィレン、ユーカリトール、ヘキサン酸、オクタン酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノレイン酸、リノレン酸、コール酸；ウンデカン酸エチル、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸パルミチル、セバシン酸ジエチル、モノラウリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ピペラジニカルボン酸エチル）。ある態様において、浸透促進剤P3は、テルペンである。ある態様において、組成物は、0.5～6.0重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～3.0重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～2.0重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、2.0重量%のテルペンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～3.0重量%のリモネンを含む。ある態様において、組成物は、1.5～2.0重量%のリモネンを含む。ある態様において、組成物は、2.0重量%のリモネンを含む。ある態様において、浸透促進剤P3は、麻酔剤である（例えばブピバカイン、テトラカイン、プロカイン、プロパラカイン、プロポキシカイン、ジメトカイン、シクロメチカイン、クロロプロカイン、ベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、アルチカイン、カルチカイン、エチドカイン、メピバカイン、ピペロカイン、トリメカイン）。いくつかの態様において、浸透促進剤P3は、ブピバカインである。いくつかの態様において、浸透促進剤P3は、ドデシル硫酸ナトリウムである。いくつかの態様において、浸透促進剤P3は、リモネンである。いくつかの態様において、浸透促進剤P3は、界面活性剤のうちの少なくとも2つの組み合わせ、テルペンおよび麻酔剤である。いくつかの態様において、浸透促進剤P3は、ブピバカイン、ドデシル硫酸ナトリウムおよびリモネンの組み合わせである。ある態様において、浸透促進剤P3は、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、ソルビタンモノオレート、オクトキシノール9、セバシン酸ジエチル、ポリアクリル酸ナトリウム（2500000MW）、またはオクチルドデカノールである。

【0103】

ある態様において、組成物は、疾患を処置することにおいて有用である。いくつかの態様において、組成物は、感染性疾患を処置することにおいて有用である。いくつかの態様において、組成物は、耳疾患（例えば、障壁は鼓膜である）を処置することにおいて有用である。いくつかの態様において、組成物は、中耳炎を処置することにおいて有用である。

【0104】

記載されるとおり、組成物のゲル化温度（相転移温度）は、組成物の好適性（例えば、鼓膜への持続送達を可能にする）の有無を決定することにおける一要因である。貯蔵弾性率が損失弾性率を超える温度を、ゲル化温度と考える。本明細書における組成物は、37℃

10

20

30

40

50

より低いかまたはこれより高いゲル化温度を有していてもよいが、投与の直後にゲル化を加速させるために、組成物、特にマトリクス形成剤の体熱への暴露により、好ましくは37℃より低い。

【0105】

ゾル-ゲル転移のタイミングは、投与の容易性に影響を及ぼすであろう。一般的により早いin situ転移は、対象（例えばコンプライアンスに抵抗する小児）への投与のために有用である。ある態様において、組成物は、投与（例えば外耳道への）の約5秒間、約10秒間、約20秒間、約30秒間、約1分間、約5分間、または約10分間以内にゲル化する。いくつかの態様において、組成物は、投与の後、約1秒～約20秒間の範囲でゲル化する。

10

【0106】

ある態様において、組成物は、投与の前は、冷蔵で保存される（例えば約5℃において冷蔵される）。冷蔵保存は、投与の前または取り扱いの間のゲル化を防止するために、室温より低いゲル化温度を有する組成物のために有用であり得る。

【0107】

一側面において、本明細書において提供されるのは、以下：

（a）治療剤または治療剤の組み合わせ；

（b）浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；および

20

（c）マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、疎水性モノマー（例えば、ホスホエステルモノマー）を含むブロックコポリマーを含む；

を含む組成物であって、

ここで：

組成物は、相転移温度より高い温度においてゲルを形成し；ならびに

相転移温度は、約37℃未満である；

ならびに、条件（i）、（ii）および（iii）のうちの少なくとも1つが満たされる：

（i）組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約5℃より低い；

（ii）組成物の貯蔵弾性率は、約37℃の温度において、参照組成物の貯蔵弾性率の約70%より高い；および

30

（iii）組成物の損失弾性率は、約37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約80%～約120%である；

ここで、参照組成物は、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成物である。

【0108】

一側面において、本明細書において提供されるのは、以下：

（a）治療剤または治療剤の組み合わせ；

（b）浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；および

40

（c）マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、疎水性モノマー（例えば、ホスホエステルモノマー）を含むブロックコポリマーを含む、

を含む組成物であって、

ここで：

組成物は、相転移温度より高い温度においてゲルを形成し；ならびに

相転移温度は、約37℃未満である；

ならびに、条件（i）、（ii）および（iii）：

（i）組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約5℃より低い；

50

(i i) 組成物の貯蔵弾性率は、約 37℃の温度において、参照組成物の貯蔵弾性率の約 70%より高い；および

(i i i) 組成物の損失弾性率は、約 37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約 15%～約 150%である；

ここで、参照組成物は、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成物である

のうちの少なくとも1つが満たされる。

【0109】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、以下：

(a) 治療剤または治療剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；
および

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ホスホエステルモノマーを含むコポリマーを含む、

を含む、感染性疾患を処置するための組成物である。

【0110】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、以下：

(a) 治療剤または治療剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、鼓膜を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；
ならびに

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ホスホエステルモノマーを含むコポリマーを含む、

を含む、耳疾患を処置するための組成物である。

【0111】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、以下：

(a) 診断剤または診断剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、鼓膜を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；
ならびに

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ホスホエステルモノマーを含むコポリマーを含む、

を含む組成物である。

【0112】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、以下：

(a) 治療剤または治療剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせは、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；
および

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤は、架橋可能な官能基を含む多糖誘導体を含む、

を含む、感染性疾患を処置するための組成物である。

【0113】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、以下：

(a) 治療剤または治療剤の組み合わせ；

(b) 浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせ、ここで、浸透促進剤または浸透促進剤

10

20

30

40

50

の組み合わせ、障壁を越えての治療剤または治療剤の組み合わせの流動を増大させる；ならびに

(c) マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせ、ここで、マトリクス形成剤は、架橋可能な官能基を含む多糖誘導体を含む、を含む、耳疾患を処置するための組成物である。

【0114】

本明細書において提供される組成物は、典型的には、浸透促進剤（例えば、界面活性剤、テルペン）、治療剤（例えば、抗生物質）、およびマトリクス形成剤（例えば、ポロキサマー誘導体、ポリホスホエステル含有ポリマー、多糖誘導体）を含む。浸透促進剤は、鼓膜の角質層を改変して、鼓膜を越えての治療剤の流動を増大させる剤である。浸透促進剤は、中耳および／または内耳中への治療剤の送達を促進する。治療剤として、耳において治療上の利益を有する剤が挙げられる。ある態様において、マトリクス形成剤は、環境条件において液体であり、対象に投与されるとゲル化する（例えば、より粘性となる）。ある態様において、マトリクス形成剤は、組成物の2つの成分を混合することによりゲル化する。いくつかの態様において、各々の成分は、マトリクス形成剤（例えば、混合されることにより架橋を起こす2つの多糖誘導体）を含む。いくつかの態様において、1つの成分は、マトリクス形成剤を含み、第2の成分は、マトリクス形成剤と混合された場合にゲル化を引き起こす活性化因子または触媒を含む。ある態様において、医薬組成物は、対象の聴覚を実質的に妨害しない。

【0115】

マトリクス形成剤

マトリクス形成剤は、投与後にゲルを形成する化合物または化合物の混合物である。ある態様において、マトリクス形成剤は、対象の外耳道中への投与の後でゲルを形成する。ゲル組成物は、治療剤および浸透促進剤を含むリザーバとして作用し、障壁（例えば鼓膜）を越えての治療剤の徐放を可能にする。ある態様において、ゲルは、鼓膜との接触を維持する。いくつかの態様において、ゲルは、0.5～1時間、1～4時間、1～8時間、1～16時間、または1～24時間にわたり接触を維持する。いくつかの態様において、ゲルは、1日～3日間、1～7日間、または1～14日間にわたり接触を維持する。いくつかの態様において、ゲルは、0.5～1時間、1～4時間、1～8時間、1～16時間、または1～24時間にわたり、鼓膜を越えての治療剤の流動を可能にする。いくつかの態様において、ゲルは、1日間～3日間、1～7日間、または1～14日間にわたり接触を維持する。鼓膜との接触を維持するかかるリザーバは、治療剤が鼓膜を超えて中耳または内耳へと送達されるための時間を延長する。かかるリザーバは、浸透促進剤および治療剤に対する鼓膜の暴露を最大化し、中耳および内耳中への治療剤の持続的な流動を促進する。

【0116】

多様な態様において、組成物は、徐放処方物である。多様な側面において、浸透促進剤および／または治療剤の徐放は、一定の速度で、浸透促進剤または治療剤のいずれかの有効量を、鼓膜、中耳または内耳の表面に送達することができる。多様な態様において、徐放は、約1日間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、または約7日間にわたり、十分な治療剤の流動を提供する。多様な態様において、徐放は、約7～約10日間の範囲にわたり、十分な治療剤の流動を提供する。多様な態様において、徐放は、約7日間～約14日間の範囲にわたり、一定の速度であってよい。多様な態様において、徐放は、約14～約21日間の範囲にわたり、十分な治療剤の流動を提供する。多様な態様において、徐放は、約21～約30日間の範囲にわたり、十分な治療剤の流動を提供する。本明細書において用いられる場合、十分な流動とは、治療剤が中耳において治療有効量または予防有効量で存在するために必要な流動である。いくつかの態様において、十分な流動は、抗生物質を、感染性微生物の最小阻害濃度と等しいかまたはこれより高い濃度で提供するために十分である。いくつかの態様において、感染性微生物は、*H. influenza*、*S. pneumoniae*、または*M. catarrhalis*である。

【0117】

多様な側面において、徐放プロフィールは、組成物へのマトリクス形成剤の添加により得られる。多様な態様において、組成物は、マトリクス形成剤をさらに含んでもよい。多様な態様において、マトリクス形成剤は、相の変化、溶解度の変化、溶媒の蒸発、またはマトリクス形成剤を含む成分の混合に基づいて、in situで粘性の変化を引き起こしてもよい。かかるマトリクス形成剤は、患者の外耳道中への投与の後でin situでゲル化して、治療剤および浸透促進剤を含むリザーバを形成し、治療剤の徐放を可能にする。かかるリザーバは、鼓膜との接触を維持し、治療剤が鼓膜に浸透して、中耳または内耳に送達されるための時間を延長する。かかるリザーバは、浸透促進剤および治療剤に対する鼓膜の暴露を最大化する。

【0118】

ある態様において、マトリクス形成剤は、ハイドロゲルであるか、投与によりハイドロゲルを形成する。マトリクス形成剤として、これらに限定されないが、以下を挙げることができる：多価電解質複合体、熱応答性ゲル化剤、ポリマー前駆体、アルギネート、未架橋のポリマー、およびモノマー、熱応答性ゲル化剤（例えば、ポロキサマーポリホスホエステルコポリマー）、ならびに架橋可能な官能基を有するポリマー。ある態様において、マトリクス形成剤は、混合によりマトリクスを形成するかゲル化する第1の成分と第2の成分とに分けられる。いくつかの態様において、第1のマトリクス形成剤成分は、第1の型の架橋可能な官能基を含む第1のポリマーであり、第2のマトリクス形成剤成分は、第2の型の架橋可能な官能基を含む第2のポリマーであり、ここで、2つの型の架橋可能な官能基は、第1の成分と第2の成分との混合により、2つのポリマーの間で架橋を形成する。いくつかの態様において、第1のマトリクス形成剤成分は、架橋可能な官能基を有するポリマーを含み、第2のマトリクス形成剤成分は、活性化因子を含み、ここで、架橋可能な官能基は、第1の成分と第2の成分との混合により、ポリマー間で架橋を形成する。いくつかの態様において、活性化因子は、酸、塩基または触媒である。

【0119】

マトリクス形成剤は、生体適合剤をさらに含んでもよい。マトリクス形成剤は、生分解剤をさらに含んでもよい。ある態様において、マトリクス形成剤は、適用の3日間以内、適用の7日間以内、適用の10日間以内、または適用の14日間以内に分解されて患者の身体から排出される。多様な態様において、マトリクス形成剤は、対象の外耳道中に適用された場合に、聴覚の閾値に対して殆どまたは全く影響を有さない。多様な側面において、マトリクス形成剤は、組成物のうちの約0～約40パーセントを含んでもよい。多様な態様において、マトリクス形成剤は、組成物のうちの約0～約10パーセントを含んでも、組成物のうちの約10～約20パーセントを含んでも、組成物のうちの約20～約30パーセントを含んでも、組成物のうちの約30～約40パーセントを含んでも、または組成物のうちの約40～約50パーセントを含んでもよい。

【0120】

ポリマーは、ブロックコポリマーであってもよい。ブロックコポリマーのために好適な例示的なポリマーの型として、これらに限定されないが、ポリエチレンオキシド／ポリプロピレンオキシドベースの系、ポロキサマー、ポロキサマー407、ポロキサマー188、ポロキサミン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチル（ヒドロキシエチル）セルロース、キシログルカン、セルロース、アセテートフタレート、ラテックス、ポリ（アクリル酸）、熱応答性多糖（セルロース誘導体、キトサン、デキストランおよびゲランガムを含む）が挙げられる。いくつかの態様において、マトリクス形成剤は、ポリエチレン／ポリプロピレンコポリマーまたはポリエチレン／ポリプロピレンブロックコポリマーを含む。いくつかの態様において、マトリクス形成剤は、ポロキサマーを含む。いくつかの態様において、マトリクス形成剤は、ポロキサマー407、ポロキサマー188、ポロキサレン、ポロキサマー124、ポロキサマー237またはポロキサマー338を含む。

【0121】

例示的なポロキサマーとして、これらに限定されないが、以下が挙げられる：ポロキサマー407、ポロキサマー188、ポロキサレン、ポロキサマー124、ポロキサマー237または

10

20

30

40

50

ポロキサマー338、Pluronic（登録商標）10R5、Pluronic（登録商標）17R2、Pluronic（登録商標）17R4、Pluronic（登録商標）25R2、Pluronic（登録商標）25R4、Pluronic（登録商標）31R1、Pluronic（登録商標）F 108 Cast Solid 界面活性剤、Pluronic（登録商標）F 108 NF、Pluronic（登録商標）F 108 Pastille、Pluronic（登録商標）F 108NF Prillポロキサマー338、Pluronic（登録商標）F 127 NF、Pluronic（登録商標）F 127 NF 500 BHT Prill、Pluronic（登録商標）F 127 NF Prillポロキサマー407、Pluronic（登録商標）F 38、Pluronic（登録商標）F 38 Pastille、Pluronic（登録商標）F 68、Pluronic（登録商標）F 68 LF Pastille、Pluronic（登録商標）F 68 NF、Pluronic（登録商標）F 68 NF Prillポロキサマー188、Pluronic（登録商標）F 68 Pastille、Pluronic（登録商標）F 77、Pluronic（登録商標）F 77 Micropastille、Pluronic（登録商標）F 87、Pluronic（登録商標）F 87 NF、Pluronic（登録商標）F 87 NF Prillポロキサマー237、Pluronic（登録商標）F 88、Pluronic（登録商標）F 88 Pastille、Pluronic（登録商標）FT L 61、Pluronic（登録商標）L 10、Pluronic（登録商標）L 101、Pluronic（登録商標）L 121、Pluronic（登録商標）L 31、Pluronic（登録商標）L 35、Pluronic（登録商標）L 43、Pluronic（登録商標）L 61、Pluronic（登録商標）L 62、Pluronic（登録商標）L 62 LF、Pluronic（登録商標）L 62D、Pluronic（登録商標）L 64、Pluronic（登録商標）L 81、Pluronic（登録商標）L 92、Pluronic（登録商標）L44 NF INH 界面活性剤ポロキサマー124、Pluronic（登録商標）N 3、Pluronic（登録商標）P 103、Pluronic（登録商標）P 104、Pluronic（登録商標）P 105、Pluronic（登録商標）P 123 界面活性剤、Pluronic（登録商標）P 65、Pluronic（登録商標）P 84、Pluronic（登録商標）P 85、Synperonic（登録商標）PE/F 108、Synperonic（登録商標）PE/P105、Synperonic（登録商標）PE/P 84、Synperonic（登録商標）、Synperonic（登録商標）PE/L31、Synperonic（登録商標）PE/L61、Synperonic（登録商標）PE/L101、Synperonic（登録商標）PE/L121、Synperonic（登録商標）PE/L42、Synperonic（登録商標）PE/L62、Synperonic（登録商標）PE/L92、Synperonic（登録商標）PE/L44、Synperonic（登録商標）PE/L64、Synperonic（登録商標）PE/P84、Synperonic（登録商標）PE/P75、Synperonic（登録商標）PE/P103、Synperonic（登録商標）PE/F87、Synperonic（登録商標）PE/F127、Synperonic（登録商標）PE/F38、Synperonic（登録商標）PE/F68、Kolliphor（登録商標）P 188、Kolliphor（登録商標）P 407、Kolliphor（登録商標）P 188 micro、Kolliphor（登録商標）P 407 micro、Kolliphor（登録商標）P237、Kolliphor（登録商標）P 338、Kolliphor（登録商標）EL、Kolliphor（登録商標）HS 15、Kolliphor（登録商標）PS 80、Kolliphor（登録商標）PS 60、Kolliphor（登録商標）RH 40、Kolliphor（登録商標）TPG S、Kolliphor（登録商標）CS L、Kolliphor（登録商標）CS A、Kolliphor（登録商標）CS S、Kolliphor（登録商標）CS B、Kolliphor（登録商標）CS 20、およびKolliphor（登録商標）CS 12。いくつかの態様において、マトリクス形成剤は、前述のポロキサマーのいずれか、その誘導体、またはそのブロックコポリマーを含む。

【0122】

本発明の多様な態様において、多価電解質複合体として、これらに限定されないが、キトサン-コンドロイチン硫酸複合体、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、グリコサミノグリカンおよびポリ（ビニルアルコール）が挙げられる。多様な側面において、コンドロイチン硫酸に対するキトサンの相対比は、約1：0.09～約1：1.4であってよい。ある態様において、多価電解質複合体は、キトサン-コンドロイチン硫酸複合体である。

【0123】

ある態様において、組成物中のマトリクス形成剤の重量パーセントは、約1%～約10%、約10%～約20%、約20%～約30%、約30%～約40%、約40%～約50%、または約50%～約90%である。いくつかの態様において、組成物中のマトリクス形成剤の重量パーセントは、1%～約10%である。いくつかの態様において、組成物中のマトリクス形成剤の重量パーセントは、約10%～約20%である。いくつかの態様にお

いて、組成物中のマトリクス形成剤の重量パーセントは、20%～約30%である。

【0124】

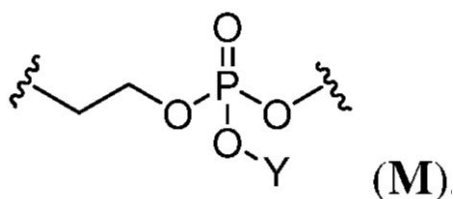
ポリホスホエステルモノマーまたはブロックを含むポリマー

ある態様において、形成するマトリクスは、ホスホエステルモノマーを有するコポリマーを含む。コポリマーは、少なくとも1つのホスホエステルモノマーおよび少なくとも1つの非ホスホエステルモノマーを含む。いくつかの態様において、コポリマーは、ポリホスホエステルブロックを含む。いくつかの態様において、コポリマーは、ポリホスホエステルブロックおよび非ポリホスホエステルブロックを含む。いくつかの態様において、ブロックコポリマーは、ポリホスホエステルブロック、および以下からなる群より選択される別のブロックを含む：ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポロキサマー、ポロキサマー407、ポロキサマー188、ポロキサミン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチル（ヒドロキシエチル）セルロース、キシログルカン、アセテート、フタレート、ラテックス、ポリ（アクリル酸）、N-イソプロピルアクリルアミド、セルロース、キトサン、デキストラン、ヒアルロン酸およびそれらの誘導体。いくつかの態様において、ポリマーは、熱応答性多糖（例えば、セルロース誘導体、キトサン、デキストランおよびゲランガム）を含む。いくつかの態様において、ブロックコポリマーは、ポリホスホエステルブロックを含み、ポリエチレン／ポリプロピレンコポリマーまたはポリエチレン／ポリプロピレンブロックコポリマーを含む。いくつかの態様において、ブロックコポリマーは、ポリホスホエステルブロックを含み、ポロキサマーを含む。いくつかの態様において、組成物は、高度の疎水性を有する。いくつかの態様において、ブロックコポリマーは、高度の疎水性を有する。いくつかの態様において、組成物は、光学的に透明である。いくつかの態様において、ブロックコポリマーは、ポリホスホエステルブロックを含み、ポロキサマー407を含む。いくつかの態様において、各々のブロックは、1～200個のモノマーを含む。

【0125】

ある態様において、ポリホスホエステルコポリマーまたはポリホスホエステルブロックは、式（M）：

【化6】



で表されるモノマーを含み、

ここで、各々のモノマーについて、Yは、独立して、 $-R^1$ または $-L^2R^2$ であり、ここで：

R^1 の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

L^2 の各々の場合は、独立して、結合、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、または任意に置換されたヘテロアルキニレンであり；

R^2 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアシル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、または酸素保護基であり；ならびに

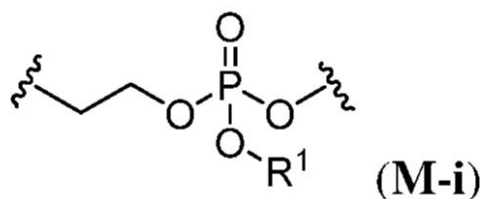
R^b の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に

置換されたアシル、酸素保護基もしくは窒素保護基であるか、または2個のR^bは、それらが結合している窒素と一緒に、任意に置換されたヘテロ環式環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成する。

【0126】

ある態様において、ポリホスホエステルコポリマーまたはポリホスホエステルブロックは、式(M-i)：

【化7】



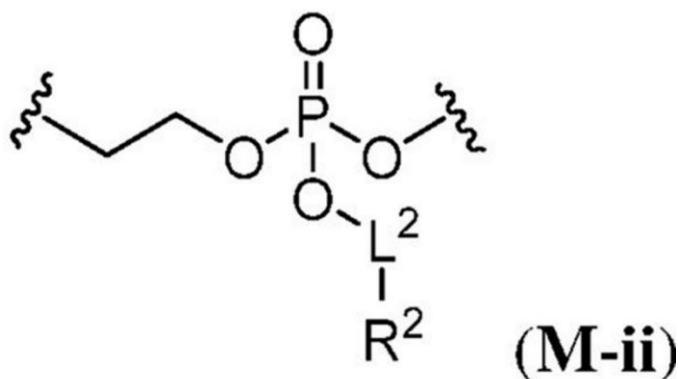
10

で表されるモノマーを含み、ここで、R¹は、本明細書において定義されるとおりである。

【0127】

ある態様において、ポリホスホエステルコポリマーまたはポリホスホエステルブロックは、式(M-ii)：

【化8】



20

で表されるモノマーを含み、ここで、L²およびR²は、本明細書において定義されるとおりである。

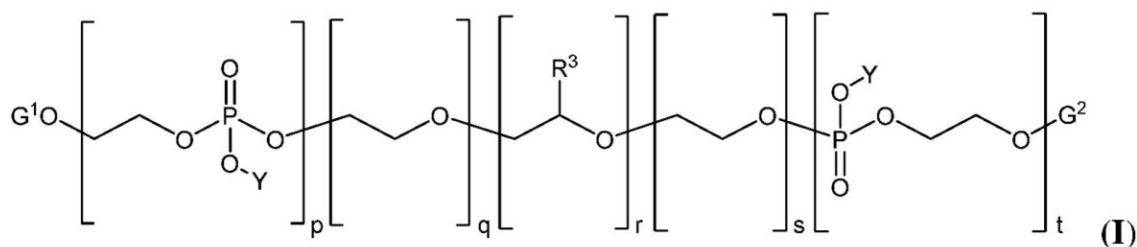
【0128】

ある態様において、マトリクス形成剤は、式(M-i)で表されるモノマーを含むポリホスホエステルブロック、および式(M-ii)で表されるモノマーを含むポリホスホエステルブロックを含む。いくつかの態様において、マトリクス形成剤は、式(M-i)および(M-ii)の両方で表されるモノマーを含むポリホスホエステルブロックを含む。

【0129】

ある態様において、マトリクス形成剤は、式(I)：

【化9】



40

で表されるポリマーであって、式中：

50

Y の各々の場合は、独立して、 $-R^1$ または $-L^2 R^2$ であり；

R^1 の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

L^2 の各々の場合は、独立して、結合、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、または任意に置換されたヘテロアルキニレンであり；

R^2 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアシル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 、または酸素保護基であり；

R^3 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、 $-OR^b$ 、または $-N(R^b)_2$ であり；

R^b の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、酸素保護基もしくは窒素保護基であるか、または2個の R^b は、それらが結合している窒素と一緒にあって、任意に置換されたヘテロ環式環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成し；

G^1 および G^2 の各々は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、任意に置換されたリン酸、または酸素保護基であり；ならびに

p、q、r、s および t の各々は、独立して、0～200の整数（境界を含む）であり、ここで、pとtとの合計は、少なくとも1であり、q、r および s の合計は、少なくとも1である。

【0130】

本明細書において記載されるホスホエステルモノマーおよびポリホスホエステルブロックは、基Yを含んでもよい。ある態様において、コポリマー中の各々のYは、同じ置換基である。ある態様において、コポリマー中の各々のYは、2つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、コポリマー中の各々のYは、3つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、コポリマー中の各々のYは、4つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、コポリマー中の各々のYは、5つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、コポリマー中の各々のYは、6つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、コポリマー中の各々のYは、7つ以上の特定の置換基のうちの1つである。いくつかの態様において、Yは、 $-R^1$ である。いくつかの態様において、Yは、 $-L^2 R^2$ である。

【0131】

ある態様において、pは、0である。ある態様において、pは、1～100の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、pは、10～100の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、pは、10～50の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、pは、1～10の整数である（境界を含む）。

【0132】

ある態様において、tは、0である。ある態様において、tは、1～100の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、tは、10～100の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、tは、10～50の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、tは、1～10の整数である（境界を含む）。

【0133】

ある態様において、qは、0である。ある態様において、qは、1～100の整数である

(境界を含む)。いくつかの態様において、 q は、 $10 \sim 100$ の整数である (境界を含む)。いくつかの態様において、 q は、 $10 \sim 50$ の整数である (境界を含む)。いくつかの態様において、 q は、 $10 \sim 25$ の整数である (境界を含む)。いくつかの態様において、 q は、 $1 \sim 10$ の整数である (境界を含む)。

【0134】

ある態様において、 r は、 0 である。ある態様において、 r は、 $1 \sim 100$ の整数である (境界を含む)。いくつかの態様において、 r は、 $10 \sim 100$ の整数である (境界を含む)。いくつかの態様において、 r は、 $10 \sim 50$ の整数である (境界を含む)。いくつかの態様において、 r は、 $10 \sim 25$ の整数である (境界を含む)。いくつかの態様において、 r は、 $1 \sim 10$ の整数である (境界を含む)。

【0135】

ある態様において、 s は、 0 である。ある態様において、 s は、 $1 \sim 100$ の整数である。いくつかの態様において、 s は、 $10 \sim 100$ の整数である (境界を含む)。いくつかの態様において、 s は、 $10 \sim 50$ の整数である (境界を含む)。いくつかの態様において、 s は、 $10 \sim 25$ の整数である (境界を含む)。いくつかの態様において、 s は、 $1 \sim 10$ の整数である (境界を含む)。ある態様において、 q および s の両方が、 0 である。ある態様において、 q および s のうちの正確に一方が、 0 である。

【0136】

$G1$ および $G2$ は、ポリマーの末端基である。本明細書において一般的に定義されるように、 $G1$ および $G2$ は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、任意に置換されたリン酸、または酸素保護基である。いくつかの態様において、 $G1$ と $G2$ とは、同じである。いくつかの態様において、 $G1$ および $G2$ は、いずれも水素である。いくつかの態様において、 $G1$ と $G2$ とは、異なる。

【0137】

ある態様において、 $G1$ は、水素である。ある態様において、 $G1$ は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 $G1$ は、任意に置換されたアシルである。ある態様において、 $G1$ は、任意に置換されたリン酸である (例えば、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)_2$ 、 $-P(=O)(OH)(O-アルキル)$ 、 $-P(=O)(OH)(O-Y)$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)(O-Y)$)。ある態様において、 $G1$ は、酸素保護基である (例えば、シリル、TB DPS、TB DMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、 $t-Bu$ 、 Bn 、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル)。ある態様において、 $G1$ は、水素である。ある態様において、 $G1$ は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 $G1$ は、任意に置換されたアシルである。ある態様において、 $G1$ は、任意に置換されたリン酸である (例えば、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)_2$ 、 $-P(=O)(OH)(O-アルキル)$ 、 $-P(=O)(OH)(O-Y)$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)(O-Y)$)。ある態様において、 $G1$ は、酸素保護基である (例えば、シリル、TB DPS、TB DMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、 $t-Bu$ 、 Bn 、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル)。ある態様において、 $G1$ は、任意に置換されたアリール、例えば任意に置換されたフェニルである。ある態様において、 $G1$ は、非置換のアリール、例えば非置換のフェニルである。ある態様において、 $G1$ は、任意に置換されたヘテロアリール、例えば任意に置換された $5 \sim 6$ 員のヘテロアリール、または任意に置換された $9 \sim 10$ 員の二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 $G1$ は、非置換のヘテロアリール、例えば非置換の $5 \sim 6$ 員のヘテロアリール、または非置換の $9 \sim 10$ 員の二環式ヘテロアリールである。

【0138】

ある態様において、 $G2$ は、水素である。ある態様において、 $G2$ は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 $G2$ は、任意に置換されたアシルである。ある態様において、 $G2$ は、任意に置換されたリン酸である (例えば、 $-P(=O)(OH)_2$ 、

10

20

30

40

50

$-P(=O)(O-アルキル)_2$ 、 $-P(=O)(OH)(O-アルキル)$ 、 $-P(=O)(OH)(O-Y)$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)(O-Y)$ 。ある態様において、 G^2 は、酸素保護基である（例えば、シリル、TB DPS、TB DMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、 $t-Bu$ 、 Bn 、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル）。ある態様において、 G^2 は、水素である。ある態様において、 G^2 は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 G^2 は、任意に置換されたアシルである。ある態様において、 G^2 は、任意に置換されたリン酸である（例えば、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)_2$ 、 $-P(=O)(OH)(O-アルキル)$ 、 $-P(=O)(OH)(O-Y)$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)(O-Y)$ ）。ある態様において、 G^2 は、酸素保護基である（例えば、シリル、TB DPS、TB DMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、 $t-Bu$ 、 Bn 、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル）。ある態様において、 G^2 は、任意に置換されたアリール、例えば任意に置換されたフェニルである。ある態様において、 G^2 は、非置換のアリール、例えば非置換のフェニルである。ある態様において、 G^2 は、任意に置換されたヘテロアリール、例えば任意に置換された5～6員のヘテロアリール、または任意に置換された9～10員の二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 G^2 は、非置換のヘテロアリール、例えば非置換の5～6員のヘテロアリール、または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリールである。

10

【0139】

一般的に、PPE疎水性を増大させることは、ゲル化温度を低下させ、ゲル化の動態を加速させる。PEモノマーの疎水性は、ペンダント基Yの選択により調整することができる（例えば図7を参照）。ある態様において、より多い数の疎水性ドメインは、CPEのミセル形成に対する効果に対して、ポリマーをP407よりも耐性にするであろう。P407-PPEが、ミセル形成によってのみならず、架橋されたネットワークを形成する疎水性PPEドメインによってもまたゲルを形成し得るという事実[46]もまた、類似の効果を有し、相転移挙動を調整するさらなる手段を作り出す。過剰に疎水性なPPEブロックは、水中でのポリマーの凝集をもたらす得、これは、投与のためには望ましくない可能性があることに注意する。

20

【0140】

P407の生物接着は、ポリ（アクリル酸）（PAA）、または他の反応性基の共役により増強することができる。ある態様において、PEモノマーを、カルボニルにより、および／またはアクリレート基により、官能化する（例えば図7を参照）。ある態様において、疎水性基を有するPEモノマーと、生物接着基を有するPEモノマーとは、いずれもマトリクス形成剤中に組み込まれる。いくつかの態様において、疎水性基および生物接着基は、同じポリマー中に組み込まれる。いくつかの態様において、疎水性基および生物接着基は、別々のポリマー中に組み込まれる。

30

【0141】

R^1

本明細書において記載されるホスホエステルモノマーおよびポリホスホエステルブロックは、 R^1 を含んでもよい。ある態様において、各 R^1 は、同じ置換基である。ある態様において、ポリマー中の各 R^1 は、2つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^1 は、3つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^1 は、4つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^1 は、5つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^1 は、6つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^1 は、7つ以上の特定の置換基のうちの1つである。

40

【0142】

本明細書において一般的に記載される場合、 R^1 の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、または任意に置換されたアルキニルである。ある態様において、 R^1 の各々の場合は、独立して、水素または任意に置換さ

50

れたアルキルである。ある態様において、 R^1 の各々の場合は、独立して、水素または非置換のアルキルである。

【0143】

ある態様において、 R^1 は、水素である。ある態様において、 R^A1 は、非水素基である。

【0144】

ある態様において、 R^1 は、任意に置換されたアルキル、例えば任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換された $C_1 \sim 2$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim 3$ アルキル、任意に置換された $C_3 \sim 4$ アルキル、任意に置換された $C_4 \sim 5$ アルキル、または任意に置換された $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^1 は、非置換のアルキル、例えば非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換の $C_1 \sim 2$ アルキル、非置換の $C_2 \sim 3$ アルキル、非置換の $C_3 \sim 4$ アルキル、非置換の $C_4 \sim 5$ アルキル、または非置換の $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^1 は、非置換の $C_1 \sim 20$ アルキルである。ある態様において、 R^1 は、非置換の $C_1 \sim 12$ アルキルである。ある態様において、 R^1 は、メチルである。ある態様において、 R^1 は、エチル、プロピルまたはブチルである。ある態様において、 R^1 は、ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ である。ある態様において、 R^1 は、パーハロアルキル、例えば $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ である。ある態様において、 R^1 は、ヒドロキシアルキル、例えば $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^b$ 、 $-CH_2CH_2OR^b$ である。ある態様において、 R^1 は、アミノアルキル、例えば $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^b)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^b)_2$ である。

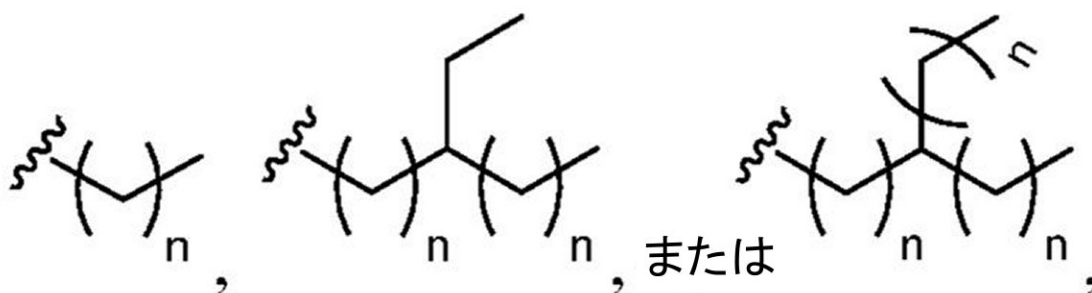
【0145】

ある態様において、 R^1 は、任意に置換されたアルケニル、例えば任意に置換された $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^1 は、非置換のアルケニル、例えば非置換の $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^1 は、ビニル、アリルまたはプレニルである。ある態様において、 R^1 は、任意に置換されたアルキニル、例えば任意に置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルである。ある態様において、 R^1 は、非置換のアルキニル、例えば非置換の $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0146】

ある態様において、 R^1 は、非置換の非分枝状 $C_1 \sim 20$ アルキルである。ある態様において、 R^1 は、非置換の分枝状 $C_1 \sim 20$ アルキルである。ある態様において、 R^1 は、式：

【化10】



式中、 n の各々の場合は、独立して、 $0 \sim 20$ の整数である（境界を含む）、で表される。

【0147】

ある態様において、 R^1 は、式：

10

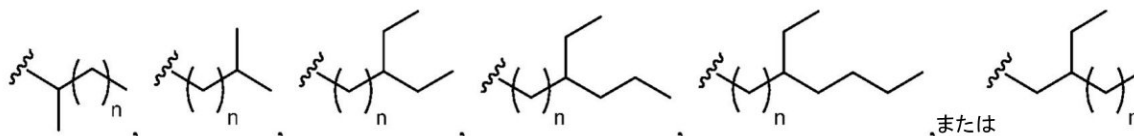
20

30

40

50

【化 1 1】

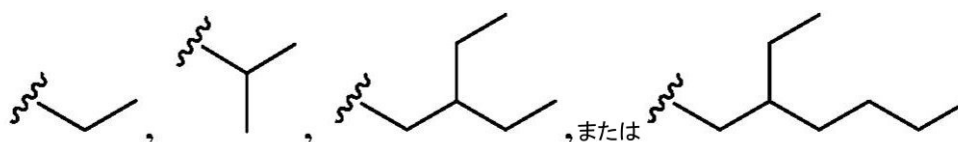


式中、 n の各々の場合は、独立して、 $0 \sim 20$ の整数である（境界を含む）、で表される。

【0 1 4 8】

ある態様において、 R^1 は、式：

【化 1 2】



で表される。

【0 1 4 9】

ある態様において、 R^1 は、任意に置換されたアリール、例えば任意に置換されたフェニルである。ある態様において、 R^1 は、非置換のアリール、例えば非置換のフェニルである。ある態様において、 R^1 は、任意に置換されたヘテロアリール、例えば任意に置換された5～6員のヘテロアリール、または任意に置換された9～10員の二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^1 は、非置換のヘテロアリール、例えば非置換の5～6員のヘテロアリール、または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリールである。

【0 1 5 0】

L 2 および R 2

本明細書において記載されるホスホエステルモノマーおよびポリホスホエステルブロックは、 $-L^2R^2$ を含んでもよい。ある態様において、コポリマー中の各々の $-L^2R^2$ は、同じ置換基である。ある態様において、コポリマー中の各々の $-L^2R^2$ は、2つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、コポリマー中の各々の $-L^2R^2$ は、3つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、コポリマー中の各々の $-L^2R^2$ は、4つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、コポリマー中の各々の $-L^2R^2$ は、5つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、コポリマー中の各々の $-L^2R^2$ は、6つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、コポリマー中の各々の $-L^2R^2$ は、7つ以上の特定の置換基のうちの1つである。

【0 1 5 1】

本明細書において一般的に記載される場合、 L^2 の各々の場合は、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、または任意に置換されたヘテロアルキニレンである。ある態様において、各 L^2 は、独立して、任意に置換されたアルキレンである。ある態様において、各 L^2 は、独立して、任意に置換されたアルキレンであり、 R^2 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアシルである。ある態様において、各 L^2 は、独立して、非置換のアルキレンである。ある態様において、各 L^2 は、独立して、非置換のアルキレンであり、 R^2 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアシルである。

【0 1 5 2】

ある態様において、 L^2 は、任意に置換されたアルキレン、例えば任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキレン、任意に置換された $C_1 \sim 2$ アルキレン、任意に置換された $C_2 \sim 3$ アル

10

20

30

40

50

キレン、任意に置換されたC₃～4アルキレン、任意に置換されたC₄～5アルキレン、または任意に置換されたC₅～6アルキレンである。ある態様において、L²は、非置換のアルキレン、例えば非置換のC₁～6アルキレン、非置換のC₁～2アルキレン、非置換のC₂～3アルキレン、非置換のC₃～4アルキレン、非置換のC₄～5アルキレン、または非置換のC₅～6アルキレンである。ある態様において、L²は、メチレンである。ある態様において、L²は、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンである。

【0153】

ある態様において、L²は、任意に置換されたアルケニレン、例えば任意に置換されたC₂～6アルケニレンである。ある態様において、L²は、非置換のアルケニレン、例えば非置換のC₂～6アルケニレンである。ある態様において、L²は、ビニレン、アリレンまたはプレニレンである。ある態様において、L²は、任意に置換されたアルキニレン、例えば任意に置換されたC₂～6アルキニレンである。ある態様において、L²は、非置換のアルキニレン、例えば非置換のC₂～6アルキニレンである。

【0154】

ある態様において、L²は、任意に置換されたヘテロアルキレン、例えば任意に置換されたC₁～6ヘテロアルキレンである。いくつかの態様において、L²は、非置換のヘテロアルキレンであり、ここで、ヘテロアルキレンは、1個の酸素原子を含む。いくつかの態様において、L²は、非置換のヘテロアルキレンであり、ここで、ヘテロアルキレンは、1個の窒素原子を含む。ある態様において、L²は、任意に置換されたヘテロアルケニレン、例えば任意に置換されたC₁～6ヘテロアルケニレンである。いくつかの態様において、L²は、非置換のヘテロアルケニレンであり、ここで、ヘテロアルケニレンは、1個の酸素原子を含む。いくつかの態様において、L²は、非置換のヘテロアルケニレンであり、ここで、ヘテロアルキレンは、1個の窒素原子を含む。

【0155】

本明細書において一般的に記載される場合、R²の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアシル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、-OR^b、-N(R^b)₂または酸素保護基である。ある態様において、各R²は、独立して、任意に置換されたアシルである。ある態様において、各R²は、独立して、任意に置換されたアシルであり、L²の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキレンである。

【0156】

ある態様において、R²は、任意に置換されたカルボシクリル、例えば任意に置換されたC₃～6カルボシクリル、任意に置換されたC₃～4カルボシクリル、任意に置換されたC₄～5カルボシクリル、または任意に置換されたC₅～6カルボシクリルである。ある態様において、R²は、非置換のカルボシクリル、例えば非置換のC₃～6カルボシクリルである。いくつかの態様において、R²は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。ある態様において、R²は、任意に置換されたヘテロシクリル、例えば任意に置換された3～6員のヘテロシクリル、任意に置換された3～4員のヘテロシクリル、任意に置換された4～5員のヘテロシクリル、または任意に置換された5～6員のヘテロシクリルである。ある態様において、R²は、非置換のヘテロシクリル、例えば非置換の3～6員のヘテロシクリル、非置換の3～4員のヘテロシクリル、非置換の4～5員のヘテロシクリル、または非置換の5～6員のヘテロシクリルである。

【0157】

ある態様において、R²は、任意に置換されたアリール、例えば任意に置換されたフェニルである。ある態様において、R²は、非置換のアリール、例えば非置換のフェニルである。ある態様において、R²は、任意に置換されたヘテロアリール、例えば任意に置換された5～6員のヘテロアリール、または任意に置換された9～10員の二環式ヘテロアリールである。ある態様において、R²は、非置換のヘテロアリール、例えば非置換の5～6員のヘテロアリール、または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリールである。

【0158】

ある態様において、 R^2 は、任意に置換されたアシル、例えば $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、または $-C(=O)NH_2$ である。ある態様において、 R^2 は、任意に置換されたカルボニルである。ある態様において、 R^2 は、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NH(R^b)$ 、または $-C(=O)N(R^b)_2$ である。ある態様において、 R^2 は、 $-C(=O)R^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキル、例えば $-C(=O)Me$ である。ある態様において、 R^2 は、 $-C(=O)R^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^2 は、 $-C(=O)R^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 は、 $-C(=O)OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^2 は、 $-C(=O)OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^2 は、 $-C(=O)OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 は、 $-C(=O)N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^2 は、 $-C(=O)NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^2 は、 $-C(=O)NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 は、任意に置換されたビニルカルボニルである（例えば、 $-C(=O)CH=CH_2$ 、 $-C(=O)CMe=CH_2$ ）である。ある態様において、 R^2 は、酸素保護基である（例えば、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル）。

【0159】

ある態様において、 R^2 は、 $-OR^b$ 、例えば $-OH$ である。ある態様において、 R^2 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^2 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、非置換の $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 R^2 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^2 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、非置換のカルボシクリル、非置換のヘテロシクリル、非置換のアリール、非置換のヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアシル、例えば R^2 は、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、または $-OC(=O)N(R^b)_2$ である。ある態様において、 R^2 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、酸素保護基である（例えば、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル）。

【0160】

ある態様において、 R^2 は、 $-N(R^b)_2$ 、例えば $-NH_2$ 、 $-NHR^b$ である。ある態様において、 R^2 は、 $-NH(R^b)$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^2 は、 $-N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^2 は、 $-NH(R^b)$ であり、 R^b は、非置換のアルキルである。ある態様において、 R^2 は、 $-N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、非置換のアルキルである。ある態様において、 R^2 は、 $-NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 は、 $-NHR^b$ であり、 R^b は、非置換のカルボシクリル、非置換のヘテロシクリル、非置換のアリール、または非置換のヘテロアリールである。ある態様において、 R^2 は、 $-NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアシルであり、例えば R^2 は、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)OR^b$ 、または $-NHC(=O)NHR^b$ であ

る。ある態様において、 R^2 は、 $-N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、窒素保護基（例えば、 Bn 、 Boc 、 Cbz 、 $Fmoc$ 、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、 Ts ）である。ある態様において、 R^2 は、 $-N(R^b)_2$ であり、 R^b の両方は、連結されて、任意に置換されたヘテロ環式環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成する。ある態様において、 R^2 は、 $-N(R^b)_2$ であり、 R^b の両方は、連結されて、非置換のヘテロ環式環または非置換のヘテロアリール環を形成する。

【0161】

ある態様において、 $-L^2R^2$ は、式：

【化13】

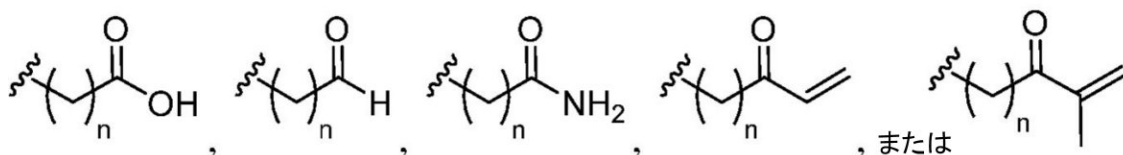


で表され、式中、 n は、0～20の整数（境界を含む）である。

【0162】

ある態様において、 $-L^2R^2$ は、式：

【化14】

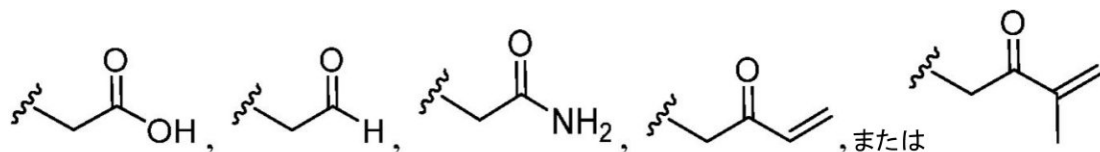


で表され、式中、 n は、0～20の整数（境界を含む）である。

【0163】

ある態様において、 $-L^2R^2$ は、式：

【化15】

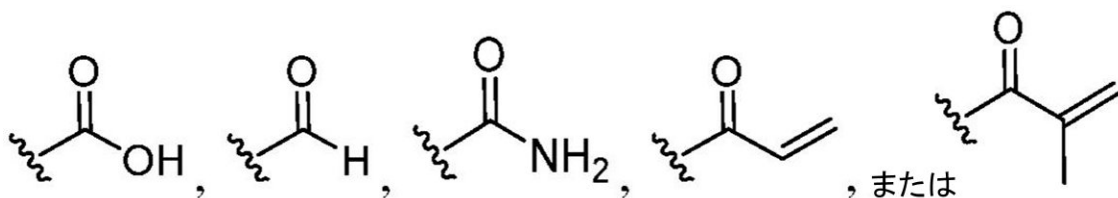


で表される。

【0164】

ある態様において、 $-L^2R^2$ は、式：

【化16】



で表される。

【0165】

R^3

式(I)のポリマーは、 R^3 を含む。ある態様において、各 R^3 は、同じ置換基である。ある態様において、ポリマー中の各 R^3 は、2つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^3 は、3つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^3 は、4つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^3 は、5つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様

において、ポリマー中の各 R^3 は、6つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^3 は、7つ以上の特定の置換基のうちの1つである。

【0166】

本明細書において一般的に記載される場合、 R^3 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、 $-OR^b$ 、または $-N(R^b)_2$ である。ある態様において、 R^3 の各々の場合は、独立して、非置換のアルキルである。

【0167】

ある態様において、 R^3 は、任意に置換されたアルキル、例えば任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換された $C_1 \sim 2$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim 3$ アルキル、任意に置換された $C_3 \sim 4$ アルキル、任意に置換された $C_4 \sim 5$ アルキル、または任意に置換された $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^3 は、非置換のアルキル、例えば非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換の $C_1 \sim 2$ アルキル、非置換の $C_2 \sim 3$ アルキル、非置換の $C_3 \sim 4$ アルキル、非置換の $C_4 \sim 5$ アルキル、または非置換の $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^3 は、非置換の $C_1 \sim 20$ アルキルである。ある態様において、 R^3 は、メチルである。ある態様において、 R^3 は、エチル、プロピルまたはブチルである。ある態様において、 R^3 は、ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ である。ある態様において、 R^3 は、パーハロアルキル、例えば $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ である。ある態様において、 R^3 は、ヒドロキシアルキル、例えば $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^b$ 、 $-CH_2CH_2OR^b$ である。ある態様において、 R^3 は、アミノアルキル、例えば $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^b)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^b)_2$ である。

【0168】

ある態様において、 R^3 は、任意に置換されたアルケニル、例えば任意に置換された $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^3 は、非置換のアルケニル、例えば非置換の $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^3 は、ビニル、アリルまたはプレニルである。ある態様において、 R^3 は、任意に置換されたアルキニル、例えば任意に置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルである。ある態様において、 R^3 は、非置換のアルキニル、例えば非置換の $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0169】

ある態様において、 R^3 は、任意に置換されたアリール、例えば任意に置換されたフェニルである。ある態様において、 R^3 は、非置換のアリール、例えば非置換のフェニルである。ある態様において、 R^3 は、任意に置換されたヘテロアリール、例えば任意に置換された5～6員のヘテロアリール、または任意に置換された9～10員の二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、非置換のヘテロアリール、例えば非置換の5～6員のヘテロアリール、または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリールである。

【0170】

ある態様において、 R^3 は、任意に置換されたアシル、例えば $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、または $-C(=O)NH_2$ である。ある態様において、 R^3 は、任意に置換されたカルボニルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NH(R^b)$ 、または $-C(=O)N(R^b)_2$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)R^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキル、例えば $-C(=O)Me$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)R^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)R^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)OR^b$ であり、 R^b は、任意

10

20

30

40

50

に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、任意に置換されたビニルカルボニルである（例えば、 $-C(=O)CH=CH_2$ 、 $-C(=O)CMe=CH_2$ ）。

10

【0171】

ある態様において、 R^3 は、 $-OR^b$ 、例えば $-OH$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、非置換の $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^3 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、非置換のカルボシクリル、非置換のヘテロシクリル、非置換のアリール、非置換のヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアシルであり、例えば R^3 は、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、または $-OC(=O)N(R^b)_2$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、酸素保護基である（例えば、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル）。

20

【0172】

ある態様において、 R^3 は、 $-N(R^b)_2$ 、例えば $-NH_2$ 、 $-NHR^b$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-NH(R^b)$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-NH(R^b)$ であり、 R^b は、非置換のアルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、非置換のアルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、 $-NHR^b$ であり、 R^b は、非置換のカルボシクリル、非置換のヘテロシクリル、非置換のアリール、または非置換のヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、 $-NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアシル、例えば R^3 は、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)OR^b$ 、または $-NHC(=O)NHR^b$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、窒素保護基（例えば、Bn、Boc、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、Ts）である。ある態様において、 R^3 は、 $-N(R^b)_2$ であり、 R^b の両方は、連結されて、任意に置換されたヘテロ環式環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成する。ある態様において、 R^3 は、 $-N(R^b)_2$ であり、 R^b の両方は、連結されて、非置換のヘテロ環式環または非置換のヘテロアリール環を形成する。

30

40

【0173】

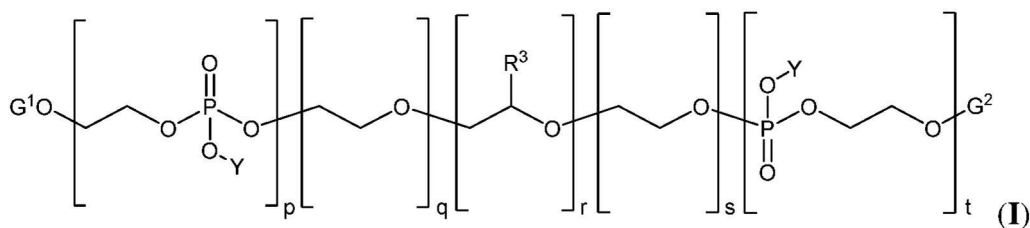
ポリホスホエステルブロックコポリマーの合成

本明細書において記載されるブロックコポリマーは、各々のブロックに対応するモノマーの連続重合により調製することができる。例えば、プロピレンオキシドの重合の後に、ポリプロピレンオキシドの末端基からエチレンオキシドの重合を開始し、その後、ポリプロピレンオキシド-ポリエチレンオキシドポリマーの末端基からホスホエステルモノマーの重合を開始する。ある態様において、ポリエチレンおよびポリプロピレンブロックを含む

50

ポロキサマーを、ホスホエステルモノマー前駆体で処理する。いくつかの態様において、前駆体は、ヒドロキシジオキサホスホランまたはジオキサホスホランエステルである。ある態様において、式 (I) :

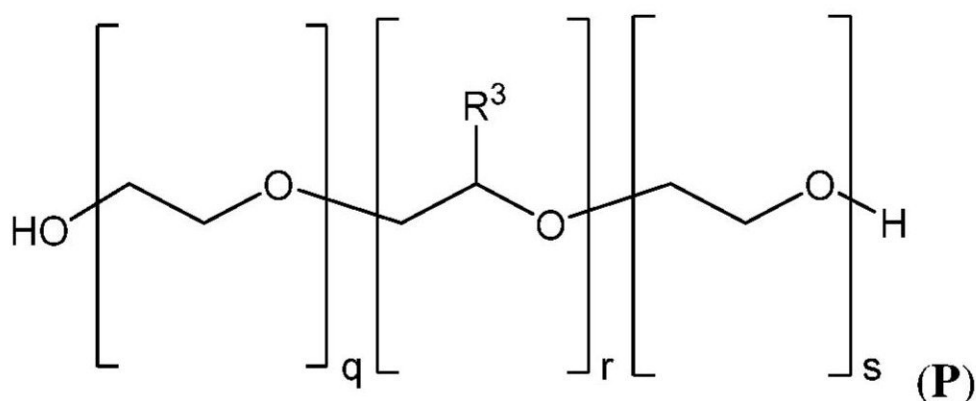
【化 17】



10

で表されるコポリマーは、式 (P) :

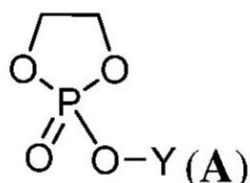
【化 18】



20

のポリマーを、式 (A) で表される化合物、または、式 (A) :

【化 19】



30

で表される化合物の混合物と接触させることにより調製され、ここで、p、q、r、s、t、G¹、G²およびYは、本明細書において定義されるとおりである。

【0174】

ある態様において、式 (P) で表されるポリマーを式 (A) で表される化合物と接触させるステップは、触媒の存在下において行われる。いくつかの態様において、触媒は、有機分子触媒である。いくつかの態様において、触媒は、塩基である。いくつかの態様において、触媒は、有機塩基である。いくつかの態様において、触媒は、非求核性塩基である。いくつかの態様において、触媒は、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、ヒューニツヒ塩基)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (DBU)、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン、またはホスファゼン (例えば、BEMP、t-Bu-P4) である。いくつかの態様において、触媒は、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エン (DBU) である。

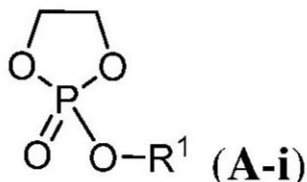
40

【0175】

いくつかの態様において、ポリマーは、式 (A-i) :

50

【化 2 0】



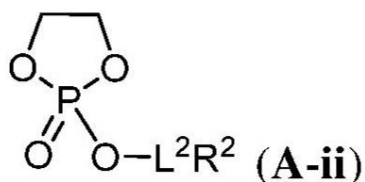
で表される化合物で処理される。

式 (A-i) で表される化合物の混合物はまた、例えば異なる R^1 により用いても、単一の化合物を用いてもよい。

【0 1 7 6】

いくつかの態様において、ポリマーは、式 (A-ii) :

【化 2 1】



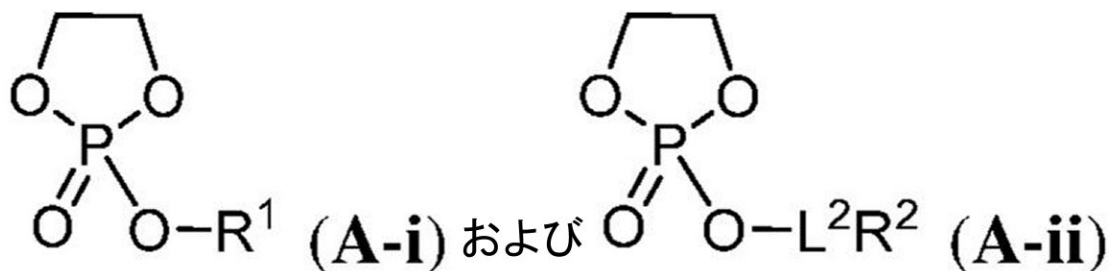
で表される化合物で処理される。

式 (A-ii) で表される化合物の混合物はまた、例えば異なる R^1 により用いても、単一の化合物を用いてもよい。

【0 1 7 7】

いくつかの態様において、ポリマーは、式 (A-i) および (A-ii) で表される化合物の混合物により処理される。

【化 2 2】



式 (A-i) で表される化合物の混合物はまた、例えば異なる R^1 により用いても、単一の化合物を用いてもよい。式 (A-ii) で表される化合物の混合物もまた、例えば異なる R^1 により用いてもよく、単一の化合物を用いてもよい。

【0 1 7 8】

ある態様において、式 (A) で表される第 1 の化合物および式 (A) で表される第 2 の化合物を、式 (P) で表されるコポリマーと同時に接触させる。例えば、式 (A-i) で表される化合物および式 (A-ii) で表される化合物を、同時に添加して、無作為なモノマー分布を有するポリホスホエステルブロックを生成する。他の態様において、式 (A) で表される第 1 の化合物を、式 (P) で表されるコポリマーと接触させ、その後、式 (A) で表される第 2 の化合物を、式 (P) で表される化合物を式 (A) で表される第 1 の化合物に接触させた生成物と接触させる。例えば、式 (A-i) で表される化合物を添加して、第 1 のモノマー (例えば、式 (M-i) で表されるモノマー) を有する第 1 のポリホスホエステルブロックを生成し、その後、式 (A-ii) で表される化合物を添加して、第 2 のモノマー (例えば、式 (M-ii) で表されるモノマー) を有する第 2 のポリホス

10

20

30

40

50

ホエステルブロックを生成する。

【0179】

生じるコポリマー中のホスホエステルモノマーの数（例えば、変数 p および t ）は、反応条件、反応時間、および式（A）で表される化合物の当量に対する式（P）で表される化合物の当量の数により決定されるであろう。

【0180】

ある態様において、コポリマーを、ポリホスホエステルブロックの付加の後でさらに修飾してもよい。いくつかの態様において、1つ以上の基 Y は、重合の後で修飾される。いくつかの態様において、1つ以上の基 Y は、重合の後で脱保護される。いくつかの態様において、基 G^1 または G^2 は、重合の後で修飾される。

【0181】

浸透促進剤

浸透促進剤とは、障壁（例えば、膜、細胞の層）を越えての治療剤の流動を増大させる任意の剤を指す。いくつかの態様において、障壁は、皮膚である。いくつかの態様において、障壁は、鼓膜である。浸透促進剤として、これらに限定されないが、界面活性剤（アニオン性、カチオン性、非イオン性、両性イオン性）、テルペン、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物、およびアルコールを挙げることができる。浸透促進剤として、これらに限定されないが、界面活性剤（アニオン性、カチオン性、非イオン性、両性イオン性）、テルペン、アミノアミド、アミノエステル、アジド含有化合物、ピロリドン、スルホキシド、脂肪酸、およびアルコールを挙げることができる。ある態様において、浸透促進剤は、アニオン性界面活性剤である。ある態様において、浸透促進剤は、カチオン界面活性剤である。ある態様において、浸透促進剤は、非イオン性界面活性剤である。ある態様において、浸透促進剤は、両性イオン性界面活性剤である。ある態様において、浸透促進剤は、テルペンである。ある態様において、浸透促進剤は、アミノアミドである。ある態様において、浸透促進剤は、アミノエステルである。ある態様において、浸透促進剤は、アジド含有化合物である。ある態様において、浸透促進剤は、ピロリドンである。ある態様において、浸透促進剤は、スルホキシドである。ある態様において、浸透促進剤は、脂肪酸である。ある態様において、浸透促進剤は、アルコールである。ある態様において、浸透促進剤は、ラウロイルサルコシン酸ナトリウムである。ある態様において、浸透促進剤は、ソルビタンモノオレートである。ある態様において、浸透促進剤は、オクタキシノール-9である。ある態様において、浸透促進剤は、セバシン酸ジエチルである。ある態様において、浸透促進剤は、ポリアクリル酸ナトリウム（分子量2500000（MW））である。ある態様において、浸透促進剤は、オクチルドデカノールである。

【0182】

界面活性剤浸透促進剤として、これらに限定されないが、以下を挙げることができる：ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウレス硫酸ナトリウム、セチルトリメチル臭化アンモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、コカミドプロピルベタイン、セチルアルコール、オレイルアルコール、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘプタデシル硫酸ナトリウム、エイコシル硫酸ナトリウム、硫酸ニコチン、タウロコール酸硫酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド、トリデシルリン酸ナトリウム；デシルジメチルアンモニオプロパンスルホナート、オレイルケムベタイン、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホナート；塩化ベンジルピリジニウム、塩化ドデシルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルミリスチルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルステアリルアンモニウム、臭化オクチルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80および塩化ベンザルコニウム。いくつかの態様において、浸透促進剤は、ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、またはオクチル硫酸ナトリウムである。いくつかの態様において、浸透促進剤は、ドデシル硫酸ナトリウムで

10

20

30

40

50

ある。いくつかの態様において、浸透促進剤は、臭化オクチルトリメチルアンモニウムまたは臭化ドデシルトリメチルアンモニウムである。いくつかの態様において、浸透促進剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、またはポリソルベート80である。いくつかの態様において、浸透促進剤は、塩化ベンザルコニウムである。

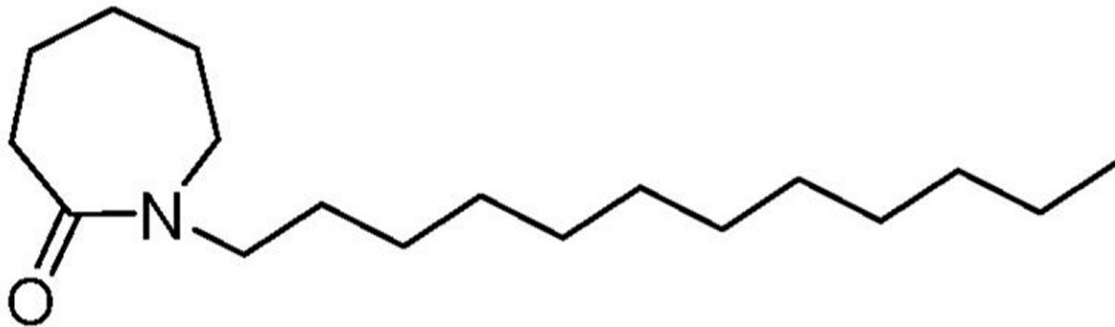
【0183】

ある態様において、浸透促進剤は、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、ソルビタンモノオレート、オクトキシノール-9、セバシン酸ジエチル、ポリアクリル酸ナトリウム（分子量2500000（MW））、またはオクチルドデカノールである。ある態様において、浸透促進剤は、ラウロイルサルコシン酸ナトリウムである。ある態様において、浸透促進剤は、ソルビタンモノオレートである。ある態様において、浸透促進剤は、オクトキシノール-9である。ある態様において、浸透促進剤は、セバシン酸ジエチルである。ある態様において、浸透促進剤は、ポリアクリル酸ナトリウム（分子量2500000（MW））である。ある態様において、浸透促進剤は、オクチルドデカノールである。

【0184】

多様な態様において、浸透促進剤は、アゾン様化合物である。ある態様において、浸透促進剤は、式：

【化23】



で表されるアゾン（例えばラウロカブラム）に類似の化合物である。

ある態様において、浸透促進剤は、1-ベンジル-4-(2-((1,1-ビフェニル)-4-イルオキシ)エチル)ピペラジンである。

【0185】

多様な態様において、浸透促進剤は、脂質である。ある態様において、組成物において用いられる脂質は、以下からなる群より選択される：ホスホグリセリド；ホスファチジルコリン；ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）；ジオレイルホスファチジルエタノールアミン（DOPE）；ジオレイルオキシプロピトリエチルアンモニウム（DOTMA）；ジオレイルホスファチジルコリン；コレステロール；コレステロールエステル；ジアシルグリセロール；コハク酸ジアシルグリセロール；ジホスファチジルグリセロール（DPPG）；ヘキサデカノール；ポリエチレングリコール（PEG）などの脂肪アルコール；ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル；表面活性脂肪酸、例えばパルミチン酸またはオレイン酸；脂肪酸；脂肪酸アミド；ソルビタントリオレート（Span 85）グリコロール酸エステル；サーファクチン；ポロキサマー；ソルビタン脂肪酸エステル、例えばソルビタントリオレート；レシチン；リゾレシチン；ホスファチジルセリン；ホスファチジルイノシトール；スフィンゴミエリン；ホスファチジルエタノールアミン（セファリン）；カルジオリピン；ホスファチジン酸；セレブロシド；リン酸ジセチル；ジパルミトイルホスファチジルグリセロール；ステアリンアミン；ドデシルアミン；ヘキサデシルアミン；パルミチン酸アセチル；リシノール酸グリセロール；ステアリン酸ヘキサデシル；ミリスチン酸イソプロピル；チロキサポール；ポリ（エチレングリコール）5000-ホスファチジルエタノールアミン；ならびにリン脂質。ある態様において、組成物において用いられる脂質は、以下からなる群より選択される：ホスホグリセリド；ホスファチジルコリン

；ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）；ジオレイルホスファチジルエタノールアミン（DOPE）；ジオレイルオキシプロピルトリエチルアンモニウム（DOTMA）；ジオレオイルホスファチジルコリン；コレステロール；コレステロールエステル；ジアシルグリセロール；コハク酸ジアシルグリセロール；ジホスファチジルグリセロール（DPPG）；ヘキサデカノール；ポリエチレングリコール（PEG）などの脂肪アルコール；ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル；表面活性脂肪酸、例えばパルミチン酸またはオレイン酸；脂肪酸；脂肪酸アミド；ソルビタントリオレート（Span 85）グリココール酸エステル；サーファクチン；ボロキサマー；脂肪エステル（例えば、メタクリル酸ステアリル）、ソルビタン脂肪酸エステル、例えばソルビタントリオレート；レシチン；リゾレシチン；ホスファチジルセリン；ホスファチジルイノシトール；スフィンゴミエリン；ホスファチジルエタノールアミン（セファリン）；カルジオリピン；ホスファチジン酸；セレブロシド；リン酸ジセチル；ジパルミトイルホスファチジルグリセロール；ステアリルアミン；ドデシルアミン；ヘキサデシルアミン；パルミチン酸アセチル；リシノール酸グリセロール；ステアリン酸ヘキサデシル；ミリスチン酸イソプロピル；チロキサポール；ポリ（エチレングリコール）5000-ホスファチジルエタノールアミン；ならびにリン脂質。ある態様において、浸透促進剤は、脂肪エステルである。ある態様において、浸透促進剤は、メタクリル酸ステアリルである。脂質は、正に荷電されていても、負に荷電されていても、または中性であってもよい。ある態様において、脂質は、脂質の組み合わせである。本発明の組成物において有用なリン脂質として、以下が挙げられる：負に荷電されたホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ジホスファチジルグリセロール、ポリ（エチレングリコール）-ホスファチジルエタノールアミン、ジミリストイルホスファチジルグリセロール、ジオレオイルホスファチジルグリセロール、ジラウロイルホスファチジルグリセロール、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸ジミリストイル、ホスファチジン酸ジパルミトイル、ジミリストイルホスファチジルセリン、ジパルミトイルホスファチジルセリン、ホスファチジルセリン、およびこれらの混合物。有用な両性イオン性リン脂質として、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴミエリン、レシチン、リゾレシチン、リゾファチジル(lysophatidyl)エタノールアミン、セレブロシド、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジエライドイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、1-ミリストイル-2-パルミトイルホスファチジルコリン、1-パルミトイル-2-ミリストイルホスファチジルコリン、1-パルミトイル-ホスファチジルコリン、1-ステアロイル-2-パルミトイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、脳スフィンゴミエリン、ジパルミトイルスフィンゴミエリン、ジステアロイルスフィンゴミエリン、およびこれらの混合物が挙げられる。両性イオン性リン脂質は、イオン化可能な基を有する任意のリン脂質を構成し、ここで、正味の電荷はゼロである。ある態様において、脂質は、ホスファチジルコリンである。

【0186】

例示的な界面活性剤として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ココミドプロピルベタイン、およびラウレス硫酸ナトリウム、アルキルおよびアルキルエーテル硫酸エステル（例えば、ココナッツアルキルトリエチレングリコールエーテル硫酸ナトリウム；タロウアルキルトリエチレングリコールエーテル硫酸リチウム；タロウアルキルヘキサオキシエチレン硫酸ナトリウム）、コハク酸、スルホコハク酸（例えば、N-オクタデシルスルホコハク酸二ナトリウム、N-（1,2-ジカルボキシエチル）-N-オクタデシルスルホコハク酸四ナトリウム、スルホコハク酸ナトリウムのジアミルエステル、スルホコハク酸ナトリウムのジヘキシルエステル、スルホコハク酸ナトリウムのジオクチルエステル）、オレフィンスルホナート、ヒドロキシアルカンスルホナート、ベーターアルキルオキシアルカンスル

ホナート（例えば、 β -メトキシデカンスルホン酸カリウム、2-メトキシトリデカンスルホン酸ナトリウム、2-エトキシテトラデシルスルホン酸カリウム、2-イソプロポキシヘキサデシルスルホン酸ナトリウム、2-セーブトキシテトラデシルスルホン酸リチウム、 β -メトキシオクタデシルスルホン酸ナトリウム、 β -n-プロポキシドデシルスルホン酸アンモニウム）、スルホコハク酸ナトリウムのジオクチルエステル、エトキシ化アルキル硫酸、硫酸アルキル、脂肪族二級および三級アミン（例えば、3-ドデシルアミノプロピオン酸ナトリウム、N-アルキルタウリン、ステアルアミドプロピルジメチルアミン、ジエチルアミノエチルステアロアミド、ジメチルステアラミン、ジメチルソイアミン(soyamine)、ソイアミン、ミリスチルアミン、トリデシルアミン、エチルステアリルアミン、N-タロウプロパンジアミン、エトキシ化（5モルE・O）ステアリルアミン、ジヒドロキシエチルステアリルアミン、およびアラキシルベヘニルアミン）、アルキルアンフォグリシネート（例えば、ココアンフォグリシネート、ラウロアンフォカルボキシグリシネート、ココアンフォカルボキシグリシネート）；アルキルアンフォプロピオン酸（アンフォプロピオネート）（例えば、イソステアロアンフォプロピオン酸、ココアンフォカルボキシプロピオン酸）；アルキルエトキシ化硫酸エステル；硫酸アルキル；脂肪族四級アンモニウム化合物（例えば、二塩化タロウプロパンニアンモニウム、塩化ジアルキルジメチルアンモニウム、塩化ジタロウ(ditallow)ジメチルアンモニウム、硫酸メチルジタロウジメチルアンモニウム、塩化ジヘキサデシルジメチルアンモニウム、塩化ジ（水素化タロウ(hydrogenated tallow)）ジメチルアンモニウム、塩化ジオクタデシルジメチルアンモニウム、塩化ジイコシルジメチルアンモニウム、塩化ジドコシルジメチルアンモニウム、硫酸ジ（水素化タロウ）ジメチルアンモニウム、塩化ジヘキサデシルジメチルアンモニウム、酢酸ジヘキサデシルジメチルアンモニウム、リン酸ジタロウジプロピルアンモニウム、硝酸ジタロウジメチルアンモニウム、およびジ（塩化ココナツアルキルベンジルアンモニウム）；脂肪族ホスホニウム化合物、脂肪族スルホニウム化合物、アルキルアミノスルホナート、アルキルベタイン（例えば、ココジメチルカルボキシメチルベタイン、ラウリルジメチルカルボキシメチルベタイン、ラウリルジメチルアルファカルボキシエチルベタイン、セチルジメチルカルボキシメチルベタイン、ラウリルビス（2-ヒドロキシエチル）カルボキシメチルベタイン、ステアリルビス（2-ヒドロキシプロピル）カルボキシメチルベタイン、オレイルジメチルガンマーカルボキシプロピルベタイン、ラウリルビス（2-ヒドロキシプロピル）アルファカルボキシエチルベタイン）、スルホベタイン（例えば、ココジメチルスルホプロピルベタイン、ステアリルジメチルスルホプロピルベタイン、ラウリルジメチルスルホエチルベタイン、ラウリルビス（2-ヒドロキシエチル）スルホプロピルベタイン）、アルキルアミドベタイン、4-〔N, N-ジ（2-ヒドロキシエチル）-N-オクタデシルアンモニオ〕-ブタン-1-カルボキシレート；5-〔S-3-ヒドロキシプロピル-S-ヘキサデシルスルフィノ〕-3-ヒドロキシペンタン-1-サルフェート；3-〔P, P-ジエチル-P-3, 6, 9-トリオキサテトラデキソキシル(dexoxyl)ホスホニオ〕-2-ヒドロキシプロパン-1-ホスフェート；3-〔N, N-ジプロピル-N-3-ドデコキシ-2-ヒドロキシプロピルアンモニオ〕-プロパン-1-ホスフェート；3-（N, N-ジメチル-N-ヘキサデシルアンモニオ）プロパン-1-スルホナート；3-（N, N-ジメチル-N-ヘキサデシルアンモニオ）-2-ヒドロキシプロパン-1-スルホナート；4-〔N, N-ジ（2-ヒドロキシエチル）-N-（2-ヒドロキシドデシル）アンモニオ〕-ブタン-1-カルボキシレート；3-〔S-エチル-S-（3-ドデコキシ-2-ヒドロキシプロピル）スルフィノ〕-プロパン-1-ホスフェート；3-〔P, P-ジメチル-P-ドデシルホスホニオ〕-プロパン-1-ホスホネート；ならびに5-〔N, N-ジ（3-ヒドロキシプロピル）-N-ヘキサデシルアンモニオ〕-2-ヒドロキシペンタン-1-サルフェート、3-ドデシルアミノプロパンスルホン酸ナトリウム；アンフォスルホン酸アルキル；アンフォスルホコハク酸アルキル；オレオ(oleo)アンフォプロピルスルホナート、およびココアンフォプロピルスルホナート；ポリエチレンオキシド縮合物；長鎖三級ホスフィンオキシド；長鎖ジアルキルスルホキシド；シリコンコポリオール（例えば、ジメチコ

10

20

30

40

50

ンコポリオール)、ステアロアミドジエタノールアミド (DEA)、コカミドモノエタノールアミド (MEA)、モノラウリン酸グリセリル、ステアリン酸スクロース、Cetheth-2、ポロキサマー 181、水素化タロウアミド DEA、ポリオキシエチレン 4-ソルビトールミツロウ誘導体 (ATLAS 6-1702)、ポリオキシエチレン 2-セチルエーテル (BRIJ 52)、ポリオキシエチレン 2-ステアリルエーテル (BRIJ 72)、ポリオキシエチレン 2-オレイルエーテル (BRIJ 92)、ポリオキシエチレン 2-オレイルエーテル (BRIJ 93)、ソルビタンモノパルミテート (SPAN 40)、ソルビタンモノステアレート (SPAN 60)、ソルビタントリステアレート (SPAN 65)、ソルビタンモノラウレート、NF (SPAN 80) ソルビタントリオレイン酸エステル (SPAN 85)、フッ化アルキル四級アンモニウムヨウ化物; 混合モノ-およびビス-パーフルオロアルキルリン酸、アンモニウム塩; 混合モノ-およびビス-フルオロアルキルリン酸、アンモニウム塩、脂肪族四級メトサルフェートとの錯体; パーフルオロアルキルスルホン酸、アンモニウム塩; 混合テロマーリン酸ジエタノールアミン塩; パーフルオロアルキルスルホン酸アミン; パーフルオロアルキルスルホン酸アンモニウム; パーフルオロアルキルスルホン酸カリウム; フッ化アルキルカルボン酸カリウム; パーフルオロアルキルスルホン酸アンモニウム; ならびにパーフルオロアルキルカルボン酸アンモニウム; ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム; ジオクチルスルホコハク酸マグネシウム; ジオクチルスルホコハク酸アンモニウム; ドデシル硫酸マグネシウム; ドデシル硫酸アンモニウム; コカミドプロピルベタインジノニルスルホコハク酸ナトリウム; アルファオレフィンスルホン酸ナトリウム; ラウレス硫酸ナトリウム; ラウレス硫酸マグネシウム; ラウレス硫酸アンモニウム; コカミドプロピルベタイン; イソステアリン酸グリセリルのポリエトキシ化グリコールエーテル; モノオレイン酸グリセリルのポリエトキシ化グリコールエーテル; PEG-30 イソステアリン酸グリセリル; ポリオキシエチレングリセロールモノラウレート; ポリエチレングリコール; PPG-18; PPG-10; 18 ジメチコン; 1 ジメチコン; セチルポリエチレングリコール; モノステアリン酸グリセリル; ラウレス-23; ならびに PEG75 ラノリン。ある態様において、界面活性剤は、ケイ素含有化学化合物である。化粧品組成物において用いられる例示的なケイ素ベースの洗剤、乳化剤または界面活性剤として、ジメチコン、シクロペンタシロキサン、シクロヘキサシロキサン、PEG/ジメチコンコポリマー、PPG/ジメチコンコポリマー、フェニルトリメチコン、アルキルシリコーン、アモジメチコン、シリコーンクオタニウム-18 およびジメチコノールが挙げられる。

【0187】

テルペン浸透促進剤として、これらに限定されないが、以下を挙げることができる: リモネン、シメン、ピネン、カンファー、メントール、コムホン、フェランドリン、サビネン、テルピネン、ボルネオール、シネオール、ゲラニオール、リナロール、ピペリトン、テルピネオール、オイゲノール、酢酸オイゲノール、サフロール、安息香酸ベンジル、フムレン、ベーターカリオフィレン、ユーカリトール、ヘキサノ酸、オクタン酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノレイン酸、リノレン酸、コール酸; ウンデカン酸エチル、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸パルミチル、セバシン酸ジエチル、モノラウリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、およびピペラジンカルボン酸エチル。本発明の組成物における浸透促進剤として、任意のテルペンまたはテルペノイド化合物を用いることができる。ある態様において、浸透促進剤は、リモネンである。

【0188】

アルコール浸透促進剤として、これらに限定されないが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブチルアルコールおよび tert-アミルアルコールを挙げるすることができる。ある態様において、浸透促進剤は、1つより多くのヒドロキシル基を有する化合物である (例えば、グリセロール)。例えば、浸透促進剤は、2、3、4、5 またはそれより多くのヒドロキシル基を含んでもよい。ある態様において、浸透促進剤は、ヒドロキシル含有ポリマーである。

【0189】

ある態様において、アミノアミドまたはアミノエステル浸透促進剤は、麻酔剤である。アミノアミドおよびアミノエステル浸透促進剤として、これらに限定されないが、ブピバカイン、テトラカイン、プロカイン、プロパラカイン、プロポキシカイン、ジメトカイン、シクロメチカイン、クロロプロカイン、ベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、アルチカイン、カルチカイン、エチドカイン、メピバカイン、ピペロカインおよびトリメカインを挙げることができる。ある態様において、浸透促進剤は、ブピバカインである。

【0190】

ある態様において、組成物は、浸透促進剤の組み合わせを含む。ある態様において、組み合わせは、同じ型の浸透促進剤を含むものである（例えば、いずれも界面活性剤、いずれもテルペン）。ある態様において、組み合わせは、異なる型の浸透促進剤を含むものである（例えば、界面活性剤およびテルペン）。ある態様において、組み合わせは、界面活性剤およびテルペンを含む。ある態様において、組み合わせは、カチオン性界面活性剤およびテルペンを含む。ある態様において、組み合わせは、アニオン性界面活性剤およびテルペンを含む。ある態様において、組み合わせは、非イオン性または両性イオン性界面活性剤およびテルペンを含む。

【0191】

ある態様において、組み合わせは、界面活性剤およびアミノアミドまたはアミノエステルを含む。ある態様において、組み合わせは、カチオン性界面活性剤およびアミノアミドまたはアミノエステルを含む。ある態様において、組み合わせは、アニオン性界面活性剤およびアミノアミドまたはアミノエステルを含む。ある態様において、組み合わせは、非イオン性または両性イオン性界面活性剤およびアミノアミドまたはアミノエステルを含む。ある態様において、組み合わせは、テルペンおよびアミノアミドまたはアミノエステルを含む。いくつかの態様において、アミノアミドまたはアミノエステルは、麻酔剤である。いくつかの態様において、麻酔剤は、ブピバカインである。

【0192】

いくつかの態様において、浸透促進剤は、群(i)～(iii)のうちの2つまたは3つから選択される化合物の組み合わせである：

(i) ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウレス硫酸ナトリウム、セチルトリメチル臭化アンモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウム、コカミドプロピルベタイン、セチルアルコール、オレイルアルコール、オクチルグルコシド、デシルマルトシド、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘプタデシル硫酸ナトリウム、エイコシル硫酸ナトリウム、硫酸ニコチン、タウロコール酸硫酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド、トリデシルリン酸ナトリウム；デシルジメチルアンモニオプロパンスルホナート、オレイルケムベタイン、ミリスチルジメチルアンモニオプロパンスルホナート；塩化ベンジルピリジニウム、塩化ドデシルピリジニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルドデシルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルミリスチルアンモニウム、塩化ベンジルジメチルステアリルアンモニウム、臭化オクチルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、および塩化ベンザルコニウムから選択される界面活性剤；

(ii) リモネン、シメン、ピネン、カンファー、メントール、コムホン、フェランドリン、サビネン、テルピネン、ボルネオール、シネオール、ゲラニオール、リナロール、ペリトン、テルピネオール、オイゲノール、酢酸オイゲノール、サフロール、安息香酸ベンジル、フムレン、ベーターカリオフィレン、ユーカリトール、ヘキサ酸、オクタ酸、デカン酸、ウンデカン酸、ドデカン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノレイン酸、リノレン酸、コール酸；ウンデカン酸エチル、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イ

10

20

30

40

50

ソプロピル、パルミチン酸パルミチル、セバシン酸ジエチル、モノラウリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、またはピペラジンカルボン酸エチルから選択されるテルペン；

(iii) ならびに、ブピバカイン、テトラカイン、プロカイン、プロパラカイン、プロポキシカイン、ジメトカイン、シクロメチカイン、クロロプロカイン、ベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、アルチカイン、カルチカイン、エチドカイン、メピバカイン、ピペロカインおよびトリメカインから選択される麻酔剤。

いくつかの態様において、浸透促進剤は、上で列記された群(i)～(iii)のうちの少なくとも2つからの化合物の組み合わせであって、界面活性剤としてオクチル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、オクチルトリメチル臭化アンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20、またはポリソルベート80を含む。いくつかの態様において、浸透促進剤は、上で列記された群(i)～(iii)のうちの少なくとも2つからの化合物の組み合わせであって、界面活性剤としてドデシル硫酸ナトリウムを含む。いくつかの態様において、浸透促進剤は、上で列記された群(i)～(iii)のうちの少なくとも2つからの化合物の組み合わせであって、リモネンを界面活性剤として含む。いくつかの態様において、浸透促進剤は、上で列記された群(i)～(iii)のうちの少なくとも2つからの化合物の組み合わせであって、麻酔剤としてブピバカインを含む。いくつかの態様において、浸透促進剤は、上で列記された群(i)～(iii)のうちの少なくとも2つからの化合物の組み合わせであって、界面活性剤としてドデシル硫酸ナトリウム、オクチルトリメチル臭化アンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20、またはポリソルベート80、テルペンとしてリモネンを含む。いくつかの態様において、浸透促進剤は、上で列記された群(i)～(iii)のうちの少なくとも2つからの化合物の組み合わせであって、界面活性剤としてドデシル硫酸ナトリウム、テルペンとしてリモネンを含む。いくつかの態様において、浸透促進剤は、上で列記された群(i)～(iii)のうちの少なくとも2つからの化合物の組み合わせであって、界面活性剤としてドデシル硫酸ナトリウム、オクチルトリメチル臭化アンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20、またはポリソルベート80、麻酔剤としてブピバカインを含む。いくつかの態様において、浸透促進剤は、上で列記された群(i)～(iii)のうちの少なくとも2つからの化合物の組み合わせであって、界面活性剤としてドデシル硫酸ナトリウム、麻酔剤としてブピバカインを含む。いくつかの態様において、浸透促進剤は、上で列記された群(i)～(iii)のうちの少なくとも2つからの化合物の組み合わせであって、テルペンとしてリモネン、および麻酔剤としてブピバカインを含む。いくつかの態様において、浸透促進剤は、上で列記された群(i)～(iii)のうちの少なくとも2つからの化合物の組み合わせであって、界面活性剤として、ドデシル硫酸ナトリウム、オクチルトリメチル臭化アンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、ポリソルベート20、またはポリソルベート80、テルペンとしてリモネン、麻酔剤としてブピバカインを含む。いくつかの態様において、浸透促進剤は、上で列記された群(i)～(iii)のうちの少なくとも2つからの化合物の組み合わせであって、界面活性剤としてドデシル硫酸ナトリウム、テルペンとしてリモネン、麻酔剤としてブピバカインを含む。

【0193】

ある態様において、組成物中の浸透促進剤の重量パーセントは、約0.1%～約1%、約1%～約3%、または約3%～約10%である。ある態様において、組成物中の浸透促進剤の重量パーセントは、約0.1%～約1%である。ある態様において、組成物中の浸透促進剤の重量パーセントは、約1%～約3%である。ある態様において、組成物中の浸透促進剤の重量パーセントは、約0.1%～約10%である。ある態様において、組成物中の浸透促進剤の重量パーセントは、0.1%～約1%、約1%～約2%、約2%～約3%、約3%～約4%、約4%～約5%、約5%～約6%、約6%～約7%、約7%～約8%、約8%～約9%、または約9%～約10%である。

【0194】

いくつかの態様において、組成物中のドデシル硫酸ナトリウムの重量パーセントは、約0.1%～約3%である。いくつかの態様において、組成物中のドデシル硫酸ナトリウムの重量パーセントは、約1%である。いくつかの態様において、組成物中のブピバカインの重量パーセントは、約0.1～約3%である。いくつかの態様において、組成物中のブピバカインの重量パーセントは、約0.5%である。いくつかの態様において、組成物中のリモネンの重量パーセントは、約0.1%～約3%である。いくつかの態様において、組成物中のリモネンの重量パーセントは、約0.5%である。

【0195】

治療剤

治療剤は、任意の耳疾患、または耳疾患の症状を処置するために用いられる任意の剤であってよい。治療剤として、抗菌剤を挙げることができる。治療剤として、これらに限定されないが、抗菌剤、抗生物質、麻酔剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗線維化剤、抗硬化剤および抗凝固剤を挙げることができる。治療剤として、これらに限定されないが、抗生物質、麻酔剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗線維化剤、抗硬化剤および抗凝固剤を挙げることができる。ある態様において、治療剤は、抗菌剤である。ある態様において、治療剤は、抗生物質である。ある態様において、治療剤は、麻酔剤である。ある態様において、治療剤は、抗炎症剤である。ある態様において、治療剤は、鎮痛剤である。ある態様において、治療剤は、抗線維化剤である。ある態様において、治療剤は、抗硬化剤である。ある態様において、治療剤は、抗凝固剤である。

【0196】

多様な側面において、治療剤は、組成物のうちの約0.01パーセント～約10パーセントを含んでもよい。多様な態様において、治療剤は、組成物のうちの約0.01パーセント～約1パーセントを含んでもよく、組成物のうちの約1パーセント～約2パーセントを含んでもよく、組成物のうちの約2パーセント～約3パーセントを含んでもよく、組成物のうちの約3パーセント～約4パーセントを含んでもよく、組成物のうちの約4パーセント～約5パーセントを含んでもよく、組成物のうちの約5パーセント～約6パーセントを含んでもよく、組成物のうちの約6パーセント～約7パーセントを含んでもよく、組成物のうちの約7パーセント～約8パーセントを含んでもよく、組成物のうちの約8パーセント～約9パーセントを含んでもよく、または組成物のうちの約9パーセント～約10パーセントを含んでもよい。

【0197】

必要とされる正確な量は、対象の種、年齢および一般的状態、特定の化合物、その投与の様式、その活性の様式、処置されている状態などに依存して、対象によって異なるであろう。本明細書において記載される組成物は、好ましくは、投与の容易性および投与量の均一性のために、投与単位において処方される。しかし、化合物および組成物の合計の一日の使用量は、健全な医学的判断の範囲内において主治医により決定されるであろう。任意の特定の患者または生物についての具体的な治療有効用量レベルは、以下を含む多様な要因に依存するであろう：処置されている障害および障害の重篤度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、一般的な健康、性別および食事；投与の時間、投与の経路、および使用される特定の化合物の排出の速度；処置の期間；組み合わせにおいて用いられる薬物または同時に使用される特定の化合物；ならびに医薬の分野において周知の類似の要因。

【0198】

ある態様において、治療剤は、抗菌剤である。ある態様において、治療剤は、抗生物質である。任意の抗生物質を本発明の系において用いることができる。ある態様において、抗生物質は、ヒトまたは他の動物における使用について承認されている。ある態様において、抗生物質は、米国食品医薬品局により使用について承認されている。ある態様において、抗生物質は、セファロスポリン、キノロン、ポリペプチド、マクロライド、ペニシリンおよびスルホンアミドからなる群より選択することができる。例示的な抗生物質として、

これらに限定されないが、シプロフロキサシン、セフロキシム、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファレキシン、セファクロール、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニール、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、セフトビプロール、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシム B、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシトロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、スペクチノマイシン、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリン、ピペラシリン、チカルシリン、マフェニド、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルフアサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリムおよびトリメトプリム-スルファメトキサゾールを挙げることができる。

【0199】

ある態様において、抗生物質は、キノロンである。ある態様において、抗生物質は、カルバペネムである。ある態様において、抗生物質は、アモキシシリン、アジスロマイシン、セフロキシム、セフトリアキソン、トリメトプリム、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、メロペネム、またはシプロフロキサシンである。いくつかの態様において、抗生物質は、シプロフロキサシンである。いくつかの態様において、抗生物質は、シプロフロキサシンおよびその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの態様において、抗生物質は、塩酸シプロフロキサシンである。いくつかの態様において、抗生物質は、レボフロキサシンである。

【0200】

例示的な抗生物質として、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アバメクチン、アクチノマイシン（例えば、アクチノマイシン A、アクチノマイシン C、アクチノマイシン D、オーランチン(Aurantia)）、メシル酸アラトロフロキサシン、硫酸アミカシン、アミノサリチル酸、アントラサイクリン（例えば、アカルピシン、アドリアマイシン、ドキソルピシン、エピルピシン、イダルピシン）、アンチマイシン（例えば、アンチマイシン A）、アベルメクチン、BAL 30072、バシトラシン、ブレオマイシン、セファロスפורリン（例えば、7-アミノセファロスポラン酸、7-アミノデアセトキシセファロスポラン酸、セファクロール、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セフェピム、セフィキシム、セフメノキシム、セフメタゾール、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォテタン、セフォチアム、セフォキシチン、セフピロム、セフポドキシムプロキセチル、セフスロジン、セフスロジンナトリウム、セフタジジム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セファレキシン、セファロリジン、セファロスפורリン C、セファロチン、セファロチンナトリウム、セファピリン、セフラジン）、シプロフロキサシン、エンフロキサシン、クラリスロマイシン、クラブラン酸、クリンダマイシン、コリスチン、シクロスポリン（例えばシクロスポリン A）、ダルフォブリスチン／キヌブリスチン、ダウノルピシン、ドキソルピシン、エピルピシン、GSK 1322322、ジェネテシン、ゲンタマイシン、硫酸ゲンタマイシン、グラミシジン（例えばグラミシジン A）、塩酸グレパフロキサシン、イベルメクチン、カナマイシン（例えばカナマイシン A）、ラサロシド、ロイコマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロバスタチン、MK 7655、メロペネム、メバスタチン、ミスラマイシン、マイトマイシン、モノマイシン、ナタマイシン、ネオカルチノスタチン、ネオマイシン（例えば硫酸ネオマイシン）、ニスタチン、オリゴマイシン、オリボマイシン、ペフロキサシン、ペニシリン（例えば 6-アミノペニシラン酸、アモキシシリン、アモキシシリン-クラブラン酸、アンピシリン、アンピシリンナトリウム、アズロシリン、カルベニシリン、セフォキシチン、セファロリジン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、メシリナム、メチシリン、メズロシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリン G、ペニシリン G カリウム、ペニシリン G プロカ

イン、ペニシリンGナトリウム、ペニシリンV、ピペラシリン、ピペラシリンータゾバクタム、スルバクタム、タゾバクタム、チカルシリン)、フレオマイシン、ポリミキシン(例えば、コリスチン、ポリミキシンB)、ピオシン(例えばピオシンR)、RPX 7009、ラパマイシン、リストセチン、サリノマイシン、スパルフロキサシン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、ストレプトグラミン、ストレプトバリシン、リン酸テジゾリド、テイコプラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン(例えばアクロマイシンV、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ドキシサイクリンー水和物、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリンテトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン)、トリコスタチンA、トロバフロキサシン、ツニカマイシン、チロシジン、バリノマイシン、(ー)ーフロルフエニコール、アセチルスルフィソキサゾール、アクチノニン、硫酸アミカシン、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、チェレリスリン、クロルヘキシジン(例えば、グルコン酸クロルヘキシジン)、酢酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロタロニル、コトリモキサゾール、ジクロロフェン、塩化ジデシルジメチルアンモニウム、ジヒドロストレプトマイシン、エノキサシン、エタンブトール、フレロキサシン、フラゾリドン、メチルイソチアゾリノン、モノラウリン、オキシソリニン酸、ポビドンヨード、スピロヘータ殺菌剤(Spirocheticides)(例えば、サルバルサン、ネオアルスフェナミン)、スルファキノキサリン、チアンフェニコール、チニダゾール、トリクロサン、トロバフロキサシン、結核菌殺菌剤(Tuberculostatics)(例えば、4ーアミノサリチル酸、AZD 5847、アミノサリチル酸、エチオナミド)、ピダラビン、ピリチオン亜鉛、およびリン酸ジルコニウム。

【0201】

ある態様において、治療剤は、感染または感染性疾患を処置するための食品医薬品局(FDA)承認薬である。例示的なFDA承認剤として、これらに限定されないが、以下が挙げられる: Avycaz(セフトアジジムーアピバクタム)、Cresemba(硫酸イサブコナゾリウム(isavuconazonium))、Evotaz(アタザナビルおよびコビシスタット)、Prezcobix(ダルナビルおよびコビシスタット)、Dalvance(ダルババンシン)、Harvoni(レジパスビルおよびソホスブビル)、Impavido(ミルテホシン)、Jublia(エフィナコナゾール)、Kerydin(タバボロール)、メトロニダゾール、Orbactiv(オリタバンシン)、Rapivab(ペラミビル注射)、Sivextro(リン酸テジゾリド)、Triumeq(アバカビル、ドルテグラビル、およびラミブジン)、Viekira Pak(オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルおよびダサブビル)、Xtoro(フィナフロキサシン)、Zerbaxa(セフトロザン+タゾバクタム)、Luzu(ルリコナゾール)、Olysio(シメプレビル)、Sitavig(アシクロビル)、Sovaldi(ソホスブビル)、Abthrax(ラキシバクマブ)、Afinitor(エベロリムス)、Cystaran(塩酸システアミン)、Dymista(塩酸アゼラスチンおよびプロピオン酸フルチカゾン)、Fulyzaq(クロフェレマー)、Jetrea(オクリプラスミン)、Linzess(リナクロチド)、Qnasl(ニプロピオン酸ベクロメタゾン)鼻用エアロゾル、Sirturo(ベダキリン)、Sklice(イベルメクチン)、Stribild(エルビテグラビル、コビシスタット、エムトリシタビン、フマル酸テノホビルジソプロキシル)、Tudorza Pressair(臭化アクリジニウム吸入粉末)、Complera(エムトリシタビン/リルピビル/フマル酸テノホビルジソプロキシル)、Dificid(フィダキソマイシン)、Edurant(リルピビル)、Eylea(アフリベルセプト)、Firazyr(イカチバント)、Gralise(ガバペンチン)、Incivek(テラプレビル)、Victrelis(ボセプレビル)、Egrifta(テサモレリン)、Teflaro(セフトロリンフォサミル)、Zymaxid(ガチフロキサシン)、Be preve(ベシル酸ベポタスチン)、Vibativ(テラバンシン)、Aptivus(チブラナビル)、Astepro(塩酸アゼラスチン鼻用スプレー)、Intelence(エトラビリン)、Patanase(塩酸オロパタジン)、Viread(フマル酸テノホビルジソプロキシル)、Isentress(ラルテグラビル)、Selzentry(マラビロク)、Veramyst(フロ酸フルチカゾン)、Xyzal(二塩酸レボセチリジン)、Eraxis(アニデュラファンギン)、Noxafil(ボサコナゾール)、Prezista(ダルナビル)、Tyzeka(テルビブジン)、Veregen(クネカテシンス(kunecatechins))、Baraclude(エンテカビル)、Fuzeon(エンフビルチド)、Le

10

20

30

40

50

xiva (ホスアンブレナビルカルシウム)、Reyataz (硫酸アタザナビル)、Clarinox、H
 eptera (アデホビルピボキシル)、Pegasys (ペグインターフェロンアルファ-2a)、
 Sustiva、Vfend (ポリコナゾール)、Zelnorm (マレイン酸テガセロッド)、Avelox (塩酸モキシフロキサシン)、Candidas、Invanz、Peg-Intron (ペグインターフェロンアルファ-2b)、Rebetol (リバビリン)、Spectracef、Tavist (フマル酸クレマスチン)、Twinrix、Valcyte (バルガンシクロビルHCL)、Xigris (ドロトレコギンアルファ)、ABREVA (ドコサノール)、セファゾリン、Kaletra、Lamisil (塩酸テルビナフィン)、Lotrisone (クロトリマゾール/ニプロピオン酸ベタメタゾン)、Lotronex (アロセトロンHCL)、Trizivir (硫酸アバカビル、ラミブジン、ジドブジンAZT)、Synercid、Synagis、Viroptic、Aldara (イミキモド)、Bactroban、Ceftin (セフロキシムアキセチル)、Combivir、Condylox (ポドフィロックス)、Famvir (ファムシクロビル)、Floxin、Fortovase、INFERGEN (インターフェロンアルファコン-1)、Intron A (インターフェロンアルファ-2b、組み換え)、Mentax (ブテナフィンHCL)、Norvir (リトナビル)、Omnicel、Rescriptor (メシル酸デラビルジン)、Taxol、Time
 ntin、Trovan、VIRACEPT (メシル酸ネルフィナビル)、Zerit (スタブジン)、AK-Co
 n-A (眼用ナファゾリン)、Allegra (塩酸フェキソフェナジン)、Astelin鼻用スプレー、Atrovent (臭化イプラトロピウム)、Augmentin (アモキシシリン/クラブラン酸)、Crixivan (硫酸インジナビル)、Elmiron (多硫酸ペントサンナトリウム)、Havrix、Leukine (サルグラモステム)、Merrem (メロペネム)、Nasacort AQ (トリアムシ
 ノロンアセトニド)、Tavist (フマル酸クレマスチン)、Vancenase AQ、Videx (ジダ
 ノシン)、Viramune (ネビラピン)、Zithromax (アジスロマイシン)、Cedax (セフ
 チブテン)、Clarithromycin (Biaxin)、Epivir (ラミブジン)、Invirase (サキナビル)、Valtrex (バラシクロビルHCL)、Zyrtec (セチリジンHCL)、アシクロビル、ペニシリン (ペニシリンGカリウム)、Cubicin (ダプトマイシン)、Factive (ゲミフ
 ロキサシン)、Albenza (アルベンダゾール)、Alinia (ニタゾキサニド)、Altabax (レ
 タパムリン)、AzaSite (アジスロマイシン)、Besivance (ベシフロキサシン眼用懸
 濁液)、Biaxin XL (徐放性クラリスロマイシン)、Cayston (アズトレオナム)、Cleo
 cin (リン酸クリンダマイシン)、Doribax (ドリペネム)、Dynabac、Flagyl ER、Ket
 ek (テリスロマイシン)、Moxatag (アモキシシリン)、Rapamune (シロリムス)、R
 estasis (シクロスポリン)、Tindamax (チニダゾール)、Tygacil (チゲサイクリン)、
 およびXifaxan (リファキシミン)。

【0202】

ある態様において、治療剤は、麻酔剤である。任意の麻酔剤を本発明の系において用いることができる。ある態様において、麻酔剤は、ヒトまたは他の動物における使用について承認されている。ある態様において、麻酔剤は、米国食品医薬品局により使用について承認されている。例示的な麻酔剤として、これらに限定されないが、ブピバカイン、テトラカイン、プロカイン、プロパラカイン、プロボキシカイン、ジメトカイン、シクロメチカイン、クロロプロカイン、ベンゾカイン、リドカイン、プリロカイン、レボブピバカイン、ロピバカイン、ジブカイン、アルチカイン、カルチカイン、エチドカイン、メピバカイン、ピペロカインおよびトリメカインを挙げることができる。ある態様において、麻酔剤は、ブピバカインである。

【0203】

ある態様において、治療剤は、抗炎症剤である。抗炎症剤は、非ステロイド性抗炎症剤であってもステロイド性抗炎症剤であってもよい。ある態様において、治療剤は、ステロイド性抗炎症剤である。ある態様において、治療剤は、ステロイドである。例示的な抗炎症剤として、これらに限定されないが、以下を挙げることができる：アセチルサリチル酸、アモキシプリン、ベノリレート(benorylate/benorilate)、サリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、エテンザミド、フェイスラミン(faislamine)、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸サリチル、サリチルアミド、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、ブロムフェナク、エトドラク、インド

10

20

30

40

50

メタシン、ナブメトン、オキサメタシン、プログルメタシン、スリンダク、トルメチン、イブプロフェン、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、カルプロフェン、デクスイブプロフェン、デクスケトプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナム酸、トルフェナム酸、フェニルブタゾン、アンピロン、アザプロパゾン、クロフェゾン、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、フェニルブタゾン、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリウムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロンおよびアルドステロン。

【0204】

多様な態様において、多様な浸透促進剤と治療剤との組み合わせが、相乗的かつ増強された効力を有することが観察されている。多様な側面において、かかる組み合わせとして、これらに限定されないが、シプロフロキサシンおよびリモネンを挙げることができる。多様な側面において、かかる組み合わせとして、これらに限定されないが、シプロフロキサシンおよびドデシル硫酸ナトリウムを挙げることができる。多様な側面において、かかる組み合わせとして、これらに限定されないが、ドデシル硫酸ナトリウム、リモネン、ピバカイン、およびシプロフロキサシンを挙げることができる。多様な側面において、かかる組み合わせとして、これらに限定されないが、ドデシル硫酸ナトリウム、リモネンおよびシプロフロキサシンを挙げることができる。

【0205】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、本明細書において記載されるような化合物のうちの少なくとも1つ、またはその薬学的に許容可能な誘導体を含む医薬組成物である。ある態様において、医薬組成物は、治療剤の組み合わせを含む。ある態様において、組成物は、抗生物質および付加治療剤を含む。ある態様において、組成物は、抗生物質および付加治療剤を含む。他の態様において、組成物は、抗生物質および付加治療剤を含む。ある態様において、組成物は、1つより多くの抗生物質を含む。

【0206】

ある態様において、付加治療剤は、抗炎症剤である（例えばステロイド）。ある態様において、第1の治療剤は抗生物質であり、付加治療剤は抗炎症剤である。ある態様において、第1の治療剤は抗生物質であり、付加治療剤はステロイドである。ステロイドとして、これらに限定されないが、以下が挙げられる：コルチゾール、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバル酸チキソコルトール、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、トリウムシノロンアセトニド、トリウムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ハルシノニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-吉草酸エステル、ハロメタゾン、ニプロピオン酸アルクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ニプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン-17-酪酸エステル、クロベタゾール-17-プロピオン酸エステル、カプロン酸フルオコルトロン、ピバル酸フルオコルトロン、酢酸フルプレドニデン、ヒドロコルチゾン-17-酪酸エステル、ヒドロコルチゾン-17-アセポン酸エステル、ヒドロコルチゾン-17-ブテプレート、シクレソニド、およびプレドニカルベート。いくつかの態様において、付加抗炎症剤は、デキサメタゾンである。

【0207】

ある態様において、付加治療剤は、β-ラクタマーゼ阻害剤である。ある態様において、第1の治療剤は、抗生物質（例えば、β-ラクタム）であり、付加治療剤は、β-ラクタマーゼ阻害剤である。β-ラクタマーゼ阻害剤として、これらに限定されないが、アビバ

クタム、クラブラン酸、タゾバクタムおよびスルバクタムが挙げられる。β-ラクタマーゼ阻害剤は、β-ラクタム抗生物質を含む組成物中で、特に有用であり得る。β-ラクタマーゼ阻害剤は、β-ラクタム抗生物質の効力を増大し得るか、またはβ-ラクタム抗生物質が、β-ラクタマーゼ阻害剤を含まない組成物についての場合より低い濃度で組成物中に存在することを可能にする。

【0208】

さらに、適切な薬学的に許容可能なキャリアと共に望ましい投与量において処方された後で、医薬組成物は、ヒトおよび他の動物に投与することができる。

【0209】

投与形態として、これらに限定されないが、薬学的に許容可能なエマルジョン、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。活性化化合物に加えて、液体投与形態は、当該分野において一般に用いられる不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、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、ジメチルホルムアミド、油脂（特に、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロブプルアルコール、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、およびこれらの混合物などを含んでもよい。不活性な希釈剤の他に、組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、ならびに芳香剤などのアジュバントを含んでもよい。ある態様において、組成物は、Cremophor、アルコール、油脂、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、およびこれらの組み合わせなどの可溶化剤を含む。

【0210】

また、本明細書において記載される組成物は、組み合わせ治療において用いてもよいこと、すなわち、化合物および医薬組成物は、1つ以上の他の所望される治療薬または医療手技と同時に、その前に、またその後に投与してもよいことが理解されるであろう。組み合わせレジメンにおいて用いるための治療（治療薬または手技）の特定の組み合わせは、所望される治療薬および／または手技の適合性、および達成されるべき所望される治療効果を考慮するであろう。また、使用される治療は、同じ障害について所望される効果を達成してもよい（例えば、本発明の化合物は、別の抗がん剤と同時に投与してもよい）、または、それらは異なる効果を達成してもよい（例えば、任意の有害効果の制御）ことが理解されるであろう。

【0211】

ある態様において、組成物は、診断剤を含む。いくつかの態様において、診断剤は、X線造影剤である。いくつかの態様において、診断剤は、放射活性同位体を含む。いくつかの態様において、診断剤は、色素である。

【0212】

他の添加物

ある態様において、組成物は、1つ以上のさらなる添加物を含む。例えば、さらなる添加物は、希釈剤、結合剤、保存剤、緩衝化剤、潤滑剤芳香剤、防腐剤または油脂であってよい。

【0213】

例示的な希釈剤として、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖、およびこれらの混合物が挙げられる。

【0214】

例示的な結合剤として、デンプン（例えば、コーンスターチおよびデンプン糊）、ゼラチン、糖（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、モラセス、

ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど）、天然および合成のゴム（例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモス抽出物、パンワールガム(panwar gum)、ガッティガム(ghatti gum)、インドオオバコの種皮(isapol husks)の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（Veegum（登録商標））、およびカラマツアラビノガラクトタン）、アルギネート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ロウ、水、アルコール、および／またはこれらの混合物が挙げられる。

【0215】

例示的な保存剤として、抗酸化剤、キレート剤、抗菌性保存剤、抗真菌性保存剤、抗原虫性保存剤、アルコール保存剤、酸性保存剤、および他の保存剤が挙げられる。ある態様において、保存剤は、抗酸化剤である。他の態様において、保存剤は、キレート剤である。ある態様において、保存剤は、塩化ベンザルコニウムである。

【0216】

例示的な抗酸化剤として、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0217】

例示的な抗真菌性保存剤として、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸が挙げられる。

【0218】

例示的なアルコール保存剤として、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール性化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエートおよびフェニルエチルアルコールが挙げられる。

【0219】

例示的な酸性保存剤として、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸およびフィチン酸が挙げられる。

【0220】

他の保存剤として、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム(deteroxime mesylate)、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、硫酸ナトリウムラウリルエーテル（SLES）、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant（登録商標）Plus、Phenonip（登録商標）、メチルパラベン、Germall（登録商標）115、Germaben（登録商標）II、Neolone（登録商標）、Kathon（登録商標）、およびEuxyl（登録商標）が挙げられる。

【0221】

例示的な緩衝化剤として、クエン酸緩衝化溶液、酢酸緩衝化溶液、リン酸緩衝化溶液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、カルシウムレブリン酸、ペンタン酸、二塩基性カルシウムリン酸、リン酸、三塩基性カルシウムリン酸、リン酸水酸化カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸

10

20

30

40

50

化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張性食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、およびこれらの混合物が挙げられる。

【0222】

例示的な潤滑剤として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水添植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物が挙げられる。

【0223】

例示的な天然の油脂として、以下が挙げられる：アーモンド油、杏仁油、アボカド油、ババスー油、ベルガモット油、ブラックカラント種子油、ポリジ油、カデ油、カモミール油、キャノーラ油、キャラウェイ油、カルナバ油、ヒマシ油、桂皮油、カカオバター、ココナッツ油、タラ肝油、コーヒー油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、月見草油、魚油、亜麻仁油、ゲラニオール油、グール (gourd) 油、ブドウ種子油、ヘイズルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、アオモジ油、マカダミアナッツ油、ゼニアオイ油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラフィー油、ヤシ油、ヤシ核油、桃仁油、ピーナッツ油、ケシ種子油、カボチャ種子油、菜種油、コメ糠油、ローズマリー油、ベニバナ油、サンダルウッド油、サスカナ (sasquana) 油、セイボリー油、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター、シリコーン油、ダイズ油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、ツバキ油、ベチバー油、クルミ油およびコムギ胚芽油。例示的な合成油脂として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、およびこれらの混合物。

【0224】

活性成分に加えて、液体投与形態は、当該分野において一般に用いられる不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、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、ジメチルホルムアミド、油脂（例えば綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、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、およびこれらの混合物などを含んでもよい。

【0225】

組成物は、水または他の溶媒、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、ジメチルホルムアミド、油脂（例えば綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、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、およびこれらの混合物を含んでもよい。

【0226】

投与（例えば外耳道への）投与のために好適な処方物として、これらに限定されないが、液体および／または半液体の調製物、例えばリニメント、ローション、水中油型および／または油中水型エマルジョン、例えばクリーム、軟膏および／もしくは硬膏剤、ならびに／または溶液および／もしくは懸濁液が挙げられる。典型的に投与可能な処方物は、例えば約1%～約10% (w/w) の治療剤を含んでもよいが、治療剤の濃度は、溶媒中の活性成分の溶解度の限界まで高くてもよい。

【0227】

多糖マトリクス形成剤

また、本明細書において提供されるのは、多糖ベースのマトリクス形成剤を含む組成物で

ある。マトリクス形成剤は、第1の多糖誘導体と第2の多糖誘導体とを架橋することによりハイドロゲルを形成することができ、ここで、第1の多糖と第2の多糖とは、異なる。例えば、第1の多糖は、第1の架橋可能な官能基を含むヒアルロン酸（HA）誘導体であってよく、第2の多糖は、第2の架橋可能な官能基を含むセルロース誘導体であってよい。また別の例を挙げると、第1の多糖は、第1の架橋可能な官能基を含むHA誘導体であり、第2の多糖は、第2の架橋可能な官能基を含むデキストラン誘導体である。ある態様において、第1および第2の架橋可能な官能基は、アミン、アミド、アルデヒド、エステル、ケトン、ヒドロキシル、ヒドラジン、ヒドラジド、マレイミドまたはスルフヒドリルからなる群より選択される。いくつかの態様において、第1の官能基はアミンであり、第2の官能基はアルデヒドである。いくつかの態様において、第1の官能基はアミンであり、第2の官能基はケトンである。いくつかの態様において、第1の官能基はアミン、ヒドロキシル、またはスルフヒドリルであり、第2の官能基はエステルである。いくつかの態様において、第1の官能基はマレイミドであり、第2の官能基はスルフヒドリルである。いくつかの態様において、第1の官能基はヒドラジンまたはヒドラジドであり、第2の官能基はアルデヒドまたはケトンである。いくつかの態様において、第1の官能基はヒドラジドであり、第2の官能基はアルデヒドである。

【0228】

ハイドロゲルは、第1の多糖誘導体と第2の多糖誘導体とを架橋することにより形成することができ、ここで、第1の多糖と第2の多糖とは同じであり、ここで、第1の多糖誘導体は、第1の架橋可能な官能基を含み、第2の多糖誘導体は、第2の架橋可能な官能基を含み、ここで、第1および第2の架橋可能な官能基は、互いに架橋することができる。多糖は、例えばグリコサミノグリカン、HA、セルロース、デキストラン、またはいずれかの誘導体であってよい。

【0229】

HAはまた、ヒアルロナンまたはヒアルロン酸としても言及される、N-アセチル-D-グルコサミンおよびD-グルクロン酸からなる反復二糖サブユニットを含む非分枝状多糖である（Laurent, T. C.（編）、Chemistry, Biology and Medical Applications of Hyaluronan and Its Derivatives, London: Portland Press（1998年）を参照）。HAはまた、その塩のいずれか、例えばヒアルロン酸ナトリウム、ヒアルロン酸カリウム、ヒアルロン酸マグネシウム、ヒアルロン酸カルシウムなどを指す。用語「HA誘導体」とは、このネイティブな形態から化学修飾されたHAを指す。

【0230】

セルロースは、互いに連結したβ-D-グルコピラノース単位の直鎖状ポリマーである（Kamide, Cellulose And Cellulose Derivatives: Molecular Characterization and Its Applications, Elsevier（2005年））。用語「セルロース誘導体」とは、このネイティブな形態から化学修飾されたセルロースを指す。ある態様において、多糖は、OH基のうちの1つ以上がORにより置き換えられているセルロース誘導体、例えばメチルセルロース（MC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ヒドロキシメチルセルロース（HMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）であり、ここでRは、多様な部分のいずれかを表す。

【0231】

デキストランは、複雑な分枝状多糖である。デキストランは、多くのグルコース部分を含み、これは、α1→6グリコシド結合を介して一緒に連結して直鎖を形成する。分枝は、典型的にはα1→3結合から開始するが、それらはまた、α1→2またはα1→4結合から開始してもよい。用語「デキストラン誘導体」とは、そのネイティブな形態から化学修飾されているデキストランを指す。ある態様において、多糖は、OH基のうちの1つ以上がORにより置き換えられたデキストラン誘導体であり、ここでRは多様な部分のいずれかを表す。

【0232】

10

20

30

40

50

多糖の修飾は、新たな官能基（例えば、アミン、アミド、アルデヒド、エステル、ケトン、ヒドロキシ、ヒドラジン、ヒドラジド、マレイミド、スルフヒドリルなど）の付加または作製を含んでもよく、この場合、多糖は「官能化された」と言われる。修飾される糖サブユニットの割合は変化し得、修飾の程度は、ゲル化時間、半減期、硬化度などの特性を制御するために選択することができる。特定の修飾は、ネイティブな糖骨格構造を保持し、一方、他の修飾は、少なくとも糖環のうちのいくつかを開く。いくつかの態様において、多糖誘導体は、多糖が過ヨウ素酸で処理されているアルデヒド含有誘導体である。

【0233】

多糖誘導体のうちの任意のものにおいては、多糖中の糖部分の一部のみが修飾されることが理解されるであろう。修飾の程度は、変化し得る。例えば、ある態様において、関連する糖部分（例えば、HAの場合にはグルクロン酸部分）のうちの5%~99~100%が修飾される。ある態様において、関連する糖部分のうちの10%~75%が修飾される。修飾の程度は、多様な方法により制御することができる。例えば、温度、pH、および反応を進行させる時間、ならびに試薬の濃度（例えば、カルボジイミド、アミド、ジヒドラジドなど）を変化させることができる。高い程度の修飾を達成するために、過剰量の修飾剤、例えばジヒドラジドおよび／またはカルボジイミドを用いてもよい。例えば、一態様において、10~100倍過剰量のジヒドラジドを、HAを含む溶液に添加する、および／または2~100倍過剰量のカルボジイミド試薬を、次いで、反応混合物に添加する。ある態様において、これらのパラメーターについての値は、相対的に高い程度の修飾を達成するために、例えば関連する糖部分の50%~99~100%が修飾されるように、選択される。しかし、修飾の程度は、容易な操作および注射器通過性(syringibility)のために、溶液が粘性になり過ぎることなく好適に液体の状態を保持するように、十分に低く保たれる。ある態様において、関連する糖部分の10%~30%、または30%~50%が修飾される。

【0234】

多様な多糖誘導体を用いることができる。ある態様において、多糖誘導体のうちの少なくとも1つは、HAの誘導体である。ある態様において、多糖誘導体の両方が、HAの誘導体である。ある態様において、マトリクス形成剤は、混合によりマトリクスまたはゲルを形成する第1および第2の多糖誘導体に分けられる。いくつかの態様において、第1の多糖誘導体は、第1の型の架橋可能な官能基を含み、第2の多糖誘導体は、第2の型の架橋可能な官能基を含み、ここで、2つの型の架橋可能な官能基は、混合により2つの多糖誘導体の間に架橋を形成する。多糖誘導体は、投与の間に、例えばダブルバレルシリンジによる外耳道への投与の間に混合される、組成物の2つの成分として別々に保持されてもよい。ある態様において、多糖は、ヒトに内在する酵素により特異的には分解されないものである。

【0235】

ある態様において、多糖誘導体のうちの少なくとも1つは、セルロースの誘導体である。例えば、ある態様において、第1の多糖誘導体は、HAの誘導体であり、第2の多糖誘導体は、セルロースの誘導体である。

【0236】

ある態様において、多糖誘導体のうちの少なくとも1つは、デキストランの誘導体である。例えば、ある態様において、第1の多糖誘導体は、HAの誘導体であり、第2の多糖誘導体は、デキストランの誘導体である。

【0237】

第1および第2の多糖誘導体は、それぞれ、第1および第2の官能基を含み、これらは、互いに反応して、第1の多糖誘導体と第2の多糖誘導体とを互いに連結する共有結合を形成する。溶液は、したがって、液体として適用され、投与の直前、または投与の時点において任意に一緒に混合して互いに接触させるか、または投与の後に互いに接触する。十分な数の架橋の形成は、液体から半固体またはゲル様の状態への転移を引き起こす。

【0238】

ある態様において、少なくとも2つの異なる架橋可能な官能基を含む多糖誘導体を使用され、ここで、架橋可能な官能基は、生理学的条件下において互いに反応して架橋を形成する。架橋可能な官能基は、pH、温度、および／または塩濃度の生理学的条件に暴露されるまで、それらが実質的に互いに反応しないように選択することができる。したがって、マトリクス形成剤は、2つの区別し得るHA誘導体を必要としないが、代わりに、架橋されることができる複数の異なる官能基を含む単一の種を使用することができることが理解されるであろう。

【0239】

多様な異なる多糖誘導体（例えばHA誘導体）が、組成物において有用である。ある態様において、第1および第2の架橋可能な官能基は、溶液の互いへの接触に続く時間の枠内でのハイドロゲル形成を可能にするために十分な量で、および十分な迅速性で反応する。ある態様において、ハイドロゲルは、溶液の互いへの接触の後、例えば投与の後、1〜3秒〜5分、1〜3秒間〜3分、1〜3秒間〜60秒、1〜3秒〜30秒、または1〜3秒間〜15秒以内に形成する。典型的には、溶液は、体内の部位（例えば外耳道）へのそれらの投与の直前または同時に、互いに混合される。例えば、溶液は、多バレル注射デバイス、例えば多バレルシリンジを用いて投与してもよく、ここで、各々の溶液は、投与の前には、別の容器(receptacle)またはバレル中に含まれている。溶液は、投与プロセスの間、および／またはその後、互いに接触してもよい。好ましくは、誘導体は、生理学的条件下において、例えば水性環境において6.0〜8.0のpHで架橋される。

【0240】

多様な架橋可能な多糖誘導体およびそれらを形成させるための方法を用いることができる。ある態様において、多糖誘導体は、別の架橋剤を必要とすることなく互いに架橋され、例えば、第1および第2の誘導体は、互いに反応して共有結合を形成する官能基を含む。ある態様において、多糖誘導体は、互いに反応して、非毒性の生体適合性の生成物、例えば水を生成する。ある態様において、多糖誘導体のいずれも、架橋剤を用いることによって修飾されない。ある態様において、多糖誘導体は、光を必要とすることなく架橋される。

【0241】

上の態様のうちの任意のものにおいて、第1および第2の多糖誘導体上の利用可能な官能基の一部のみが架橋されることが理解されるであろう。架橋密度は、例えば多糖誘導体の分子量を適切に選択することにより、制御することができる。例示的な架橋密度は、約 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8 \text{ mol/cm}^3$ の範囲である。ある態様において、架橋密度は、 $3 \sim 50 \times 10^7 \text{ mol/cm}^3$ の範囲である。

【0242】

上記のように官能化された多糖誘導体は、異なる官能基を含む誘導体を互いに反応させることにより、架橋させることができる。例えば、(i) アルデヒドを含む第1の多糖誘導体を、アミンを含む第2の多糖誘導体と反応させることができ；(ii) NHSエステルなどの活性エステルを含む第1の多糖誘導体を、アミン第2の多糖誘導体と反応させることができ；(iv) ヒドラジドを含む第1の多糖誘導体は、アルデヒドを含む第2のHA誘導体と反応させることができる、など。特に重要な一態様において、第1の溶液は、ジヒドラジドで官能化された多糖誘導体を含み、第2の溶液は、酸化されてアルデヒド基を形成する多糖を含む（例えば図8を参照）。

【0243】

ある態様において、組成物は、溶液中に多糖誘導体を含むマトリクス形成剤を含み、ここで、多糖誘導体の濃度は、 5 mg/ml よりも高く、例えば 150 mg/ml まで高い。ある態様において、多糖誘導体の濃度は、 10 mg/ml より高い。他の態様において、多糖誘導体の濃度は、 15 mg/ml よりも高く、 20 mg/ml よりも高く、または 25 mg/ml より高い。本明細書において、 25 mg/ml より高い多糖誘導体は、「高濃度」として言及される。溶液は、好ましくは、容易に操作することができるように、例えば、容易な注射器通過性が存在するように、十分に低い粘性を有する。

【0244】

ある態様において、ゲルを形成するためのin situ架橋のために好適な多糖誘導体のうちの少なくとも1つは、非多糖ポリマーを含む部分を含み、例えば多糖誘導体は、1つ以上の非多糖ポリマーに共有結合した多糖またはその誘導体を含む。非多糖は、ポリマーが、重量、数または両方により1%未満の糖モノマーを含むこと、例えばポリマーが糖を含まないことを意味する。ある態様において、非多糖部分は、ポリマーのうちの1重量%~10重量%~90重量%を含み、および/またはモノマーのうちの1%~10%~90%は、非糖モノマーである。結合は、多糖鎖中の任意の位置で、例えば鎖の末端のいずれかで、または内部に位置する糖部分の1つにおいて起きてよく、直鎖状または分枝状のいずれかの構造をもたらす。非多糖ポリマーは、多様なポリマーのうちの任意のもの、例えば、多糖誘導体に共有結合した場合にハイドロゲル前駆体として働くことができる任意の非多糖ポリマーであってよい。

10

【0245】

ある態様において、マトリクス形成剤は、第1および第2の架橋可能なハイドロゲル前駆体を含み、ここで、ハイドロゲル前駆体のうちの一方は、HA、セルロース、またはデキストラン誘導体などの多糖誘導体を含むかまたはこれからなり、他方のハイドロゲル前駆体は、非多糖ポリマーを含むかまたはこれからなる（すなわち、ポリマーのうちの1重量%未満、またはモノマーのうちの1重量%未満が糖である）。多糖誘導体に架橋されてハイドロゲルを形成することができる例示的な非多糖ポリマーとして、これらに限定されないが、ポリエチレングリコール（PEG）またはポリプロピレングリコール（PPG）などのポリエーテル、ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ゼラチン、キトサンまたはポリ（1-グルタミン酸）などのポリペプチド、およびこれらのいずれかの誘導体、またはこれらのいずれかを含むコンジュゲート、混合物(blend)、または複合体(composite)が挙げられる。

20

【0246】

多糖誘導体は詳細に記載されるが、一方、さらに他の態様において、ハイドロゲルは、接着を阻害するハイドロゲルにおいて、2つの非多糖ポリマーをin situで架橋することにより形成される。非多糖ポリマーの各々は、官能基を含み、ここで、官能基は、互いに反応して共有結合を形成することができる。好適な官能基は、多糖誘導体の架橋について上で記載されるものである。例示的な非多糖ポリマーとして、上で記載されるものであって、架橋のために好適な官能基を含むか、これを含むように修飾され得るものが挙げられる。

30

【0247】

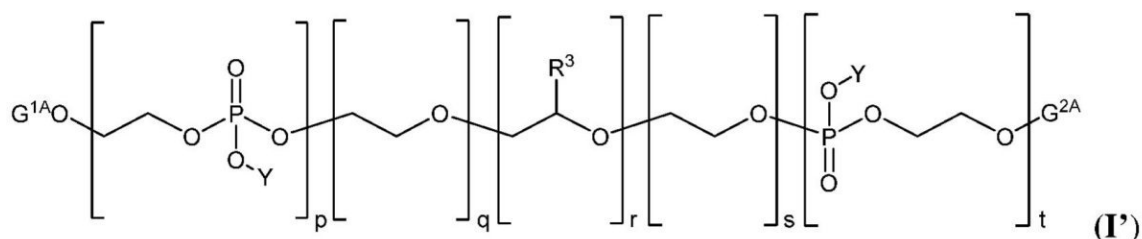
マトリクス形成剤（およびその組成物）

一側面において、本明細書において提供されるのは、本明細書において記載されるマトリクス形成剤である。ある態様において、マトリクス形成剤は、ポリマーを含む。ある態様において、マトリクス形成剤は、静電相互作用を介してゲル化するポリマーを含む。ある態様において、マトリクス形成剤は、剪断減粘性を示すポリマーを含む。ある態様において、マトリクス形成剤は、ポリマーのレオロジー的混合物を含む。ある態様において、レオロジー的ポリマー混合物は、2つの異なるポリマーを含み、レオロジー的ポリマー混合物の粘弾特性は、個々に測定された構成的ポリマーのものよりもゲル様である。ポリマーは、ブロックコポリマーであってもよい。ある態様において、ポリマーは、ブロックコポリマーではない。ある態様において、ポリマーは、温度感受性ポリマーである。ある態様において、ポリマーは、ポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）（NIPAAm）である。ある態様において、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ポリホスホエステルによっては修飾されない。ある態様において、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、ポリホスホエステルにより修飾される。ある態様において、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、式：

40

50

【化 2 4】



で表されるポリマーを含み、

式中、Yの各々の場合は、独立して、 $-\text{R}^1$ または $-\text{L}^2\text{R}^2$ であり；

R^1 の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

L^2 の各々の場合は、独立して、結合、任意に置換されたアルキレン、任意に置換されたアルケニレン、任意に置換されたアルキニレン、任意に置換されたヘテロアルキレン、任意に置換されたヘテロアルケニレン、または任意に置換されたヘテロアルキニレンであり；

R^2 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアシル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、または酸素保護基であり；

$\text{R}^{3\text{A}}$ の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、 $-\text{OR}^b$ 、または $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ であり；

R^b の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、酸素保護基もしくは窒素保護基であるか、または2個の R^b は、それらが結合している窒素と一緒に、任意に置換されたヘテロ環式環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成し；

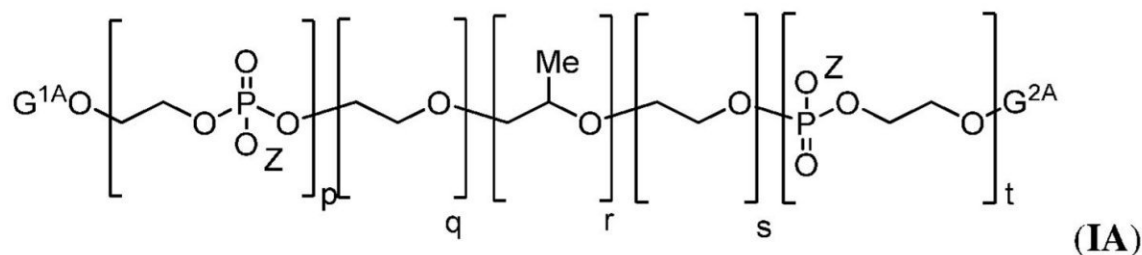
$\text{G}^{1\text{A}}$ および $\text{G}^{2\text{A}}$ の各々の場合は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアミン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、任意に置換されたリン酸、または酸素保護基であり；ならびに

p、q、r、sおよびtの各々は、独立して、0～200の整数（境界を含む）であり、ここで、pとtとの合計は、少なくとも1であり、q、rおよびsの合計は、少なくとも1である。

【0 2 4 8】

ある態様において、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、式：

【化 2 5】



で表されるポリマーを含み、

式中：

Zの各々の場合は、独立して、 $-\text{R}^4$ であり；

R^4 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキルであり；

G 1 A および G 2 A の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、任意に置換されたリン酸、または酸素保護基であり；ならびに

p、q、r、s および t の各々は、独立して、0～200の整数であり、ここで、p と t との合計は、少なくとも1であり、q、r および s の合計は、少なくとも1であり；

組成物は、相転移温度より高い温度でゲルを形成し；ならびに

相転移温度は、約37℃未満である；

ならびに、条件 (i)、(ii) および (iii)：

(i) 組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約5℃より低い；

(ii) 組成物の貯蔵弾性率は、約37℃の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約15%より高い；ならびに

(iii) 組成物の損失弾性率は、約37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約80%～約120%である；

ここで、参照組成物は、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成物である

のうちの少なくとも1つが満たされる。

【0249】

いくつかの態様において、マトリクス形成剤は、ポロキサマーを含む。例示的なポロキサマーとして、これらに限定されないが、以下が挙げられる：ポロキサマー407、ポロキサマー188、ポロキサレン、ポロキサマー124、ポロキサマー237またはポロキサマー338、Pluronic（登録商標）10R5、Pluronic（登録商標）17R2、Pluronic（登録商標）17R4、Pluronic（登録商標）25R2、Pluronic（登録商標）25R4、Pluronic（登録商標）31R1、Pluronic（登録商標）F 108 Cast Solid界面活性剤、Pluronic（登録商標）F 108 NF、Pluronic（登録商標）F 108 Pastille、Pluronic（登録商標）F 108NF Prillポロキサマー338、Pluronic（登録商標）F 127 NF、Pluronic（登録商標）F 127 NF 500 BHT Prill、Pluronic（登録商標）F 127 NF Prillポロキサマー407、Pluronic（登録商標）F 38、Pluronic（登録商標）F 38 Pastille、Pluronic（登録商標）F 68、Pluronic（登録商標）F 68 LF Pastille、Pluronic（登録商標）F 68 NF、Pluronic（登録商標）F 68 NF Prillポロキサマー188、Pluronic（登録商標）F 68 Pastille、Pluronic（登録商標）F 77、Pluronic（登録商標）F 77 Micropastille、Pluronic（登録商標）F 87、Pluronic（登録商標）F 87 NF、Pluronic（登録商標）F 87 NF Prillポロキサマー237、Pluronic（登録商標）F 88、Pluronic（登録商標）F 88 Pastille、Pluronic（登録商標）FT L 61、Pluronic（登録商標）L 10、Pluronic（登録商標）L 101、Pluronic（登録商標）L 121、Pluronic（登録商標）L 31、Pluronic（登録商標）L 35、Pluronic（登録商標）L 43、Pluronic（登録商標）L 61、Pluronic（登録商標）L 62、Pluronic（登録商標）L 62 LF、Pluronic（登録商標）L 62D、Pluronic（登録商標）L 64、Pluronic（登録商標）L 81、Pluronic（登録商標）L 92、Pluronic（登録商標）L44 NF INH 界面活性剤ポロキサマー124、Pluronic（登録商標）N 3、Pluronic（登録商標）P 103、Pluronic（登録商標）P 104、Pluronic（登録商標）P 105、Pluronic（登録商標）P 123 界面活性剤、Pluronic（登録商標）P 65、Pluronic（登録商標）P 84、Pluronic（登録商標）P 85、Synperonic（登録商標）PE/F 108、Synperonic（登録商標）PE/P105、Synperonic（登録商標）PE/P84、Synperonic（登録商標）、Synperonic（登録商標）PE/L31、Synperonic（登録商標）PE/L61、Synperonic（登録商標）PE/L101、Synperonic（登録商標）PE/L121、Synperonic（登録商標）PE/L42、Synperonic（登録商標）PE/L62、Synperonic（登録商標）PE/L 92、Synperonic（登録商標）PE/L44、Synperonic（登録商標）PE/L64、Synperonic（登録商標）PE/P84、Synperonic（登録商標）PE/P75、Synperonic（登録商標）PE/P103、Synperonic（登録商標）PE/F87、Synperonic（登録商標）PE/F127、Synperonic（登録商標）PE/F38、Synperonic（登録商標）PE/F68、Kolliphor（登録商標）P 188、Kolliphor（登録商標）P 407、Kolliphor（登録商標）P 188 micro、Ko

10

20

30

40

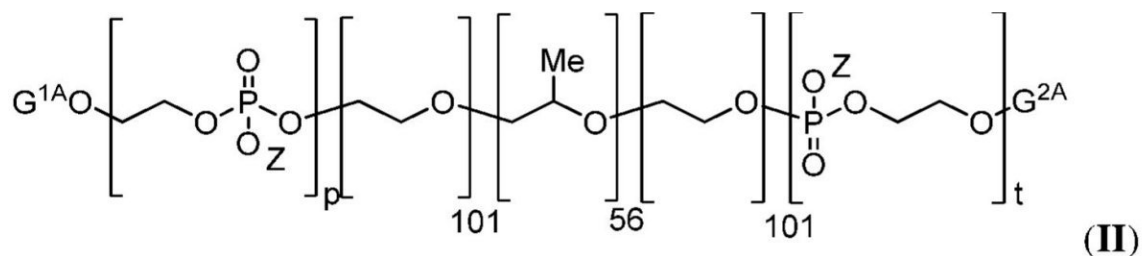
50

lliphor (登録商標) P 407 micro、Kolliphor (登録商標) P237、Kolliphor (登録商標) P 338、Kolliphor (登録商標) EL、Kolliphor (登録商標) HS 15、Kolliphor (登録商標) PS 80、Kolliphor (登録商標) PS 60、Kolliphor (登録商標) RH 40、Kolliphor (登録商標) TPG S、Kolliphor (登録商標) CS L、Kolliphor (登録商標) CS A、Kolliphor (登録商標) CS S、Kolliphor (登録商標) CS B、Kolliphor (登録商標) CS 20、およびKolliphor (登録商標) CS 12。いくつかの態様において、マトリクス形成剤は、前述のポロキサマーのうちのいずれか、その誘導体、またはそのブロックコポリマーを含む。

【0250】

ある態様において、マトリクス形成剤は、ポロキサマー407、ポロキサマー188、ポロキサレン、ポロキサマー124、ポロキサマー237またはポロキサマー338を含む。ある態様において、ブロックコポリマーは、ポロキサマー407を含む。ある態様において、マトリクス形成剤は、ホスホエステルモノマーを含むポロキサマーを含む。ある態様において、Pluronic (登録商標) F 108マトリクス形成剤は、ホスホエステルモノマーを含むポロキサマー407を含む。ある態様において、マトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、式：

【化26】



で表されるポリマーを含み、

式中：

Zの各々の場合は、独立して、 $-R^4$ であり；

R^4 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキルであり；

G^{1A} および G^{2A} の各々の場合は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、任意に置換されたリン酸、または酸素保護基であり；ならびに

pおよびtの各々は、独立して、0～200の整数（境界を含む）であり、ここで、pとtとの合計は、少なくとも1であり；

組成物は、相転移温度より高い温度でゲルを形成し；ならびに

相転移温度は、約37℃未満である；

ならびに、条件(i)、(ii)および(iii)：

(i) 組成物の相転移温度は、参照組成物の相転移温度プラス約5℃より低い；

(ii) 組成物の貯蔵弾性率は、約37℃の温度で、参照組成物の貯蔵弾性率の約15%より高い；ならびに

(iii) 組成物の損失弾性率は、約37℃の温度において、参照組成物の損失弾性率の約80%～約120%である；ここで、参照組成物は、浸透促進剤または浸透促進剤の組み合わせの不在下における組成物である

のうちの少なくとも1つが満たされる。

【0251】

式(I')のポリマーは、 R^3A を含む。ある態様において、各 R^3A は、同じ置換基である。ある態様において、ポリマー中の各 R^3A は、2つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^3A は、3つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^3A は、4つの特定の置換基のうちの1つである。ある態様において、ポリマー中の各 R^3A は、5つの特定の置換基のうちの1つである

。ある態様において、ポリマー中の各 R^3A は、6つの特定の置換基のうちの1つである。
 。ある態様において、ポリマー中の各 R^3A は、7つ以上の特定の置換基のうちの1つである。

【0252】

本明細書において一般的に記載される場合、 R^3A の各々の場合は、独立して、任意に、水素、置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、 $-OR^b$ 、または $-N(R^b)_2$ である。ある態様において、 R^3A の各々の場合は、独立して、非置換のアルキルである。

【0253】

ある態様において、 R^3A は、水素である。ある態様において、 R^3A は、任意に置換されたアルキル、例えば任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、任意に置換された $C_1 \sim 2$ アルキル、任意に置換された $C_2 \sim 3$ アルキル、任意に置換された $C_3 \sim 4$ アルキル、任意に置換された $C_4 \sim 5$ アルキル、または任意に置換された $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^3A は、非置換のアルキル、例えば非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換の $C_1 \sim 2$ アルキル、非置換の $C_2 \sim 3$ アルキル、非置換の $C_3 \sim 4$ アルキル、非置換の $C_4 \sim 5$ アルキル、または非置換の $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^3A は、非置換の $C_1 \sim 20$ アルキルである。ある態様において、 R^3A は、非置換の $C_1 \sim 12$ アルキルである。ある態様において、 R^3A は、メチルである。ある態様において、 R^3A は、エチル、プロピルまたはブチルである。ある態様において、 R^3A は、ハロアルキル、例えば $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ である。ある態様において、 R^3A は、パーハロアルキル、例えば $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ である。ある態様において、 R^3A は、ヒドロキシアルキル、例えば $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^b$ 、 $-CH_2CH_2OR^b$ である。ある態様において、 R^3A は、アミノアルキル、例えば $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^b)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^b)_2$ である。

【0254】

ある態様において、 R^3A は、任意に置換されたアルケニル、例えば任意に置換された $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^3A は、非置換のアルケニル、例えば非置換の $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^3A は、ビニル、アリルまたはプレニルである。ある態様において、 R^3A は、任意に置換されたアルキニル、例えば任意に置換された $C_2 \sim 6$ アルキニルである。ある態様において、 R^3A は、非置換のアルキニル、例えば非置換の $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0255】

ある態様において、 R^3A は、任意に置換されたアリール、例えば任意に置換されたフェニルである。ある態様において、 R^3A は、非置換のアリール、例えば非置換のフェニルである。ある態様において、 R^3A は、任意に置換されたヘテロアリール、例えば任意に置換された5～6員のヘテロアリール、または任意に置換された9～10員の二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^3A は、非置換のヘテロアリール、例えば非置換の5～6員のヘテロアリール、または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリールである。

【0256】

ある態様において、 R^3A は、任意に置換されたアシル、例えば $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、または $-C(=O)NH_2$ である。ある態様において、 R^3A は、任意に置換されたカルボニルである。ある態様において、 R^3A は、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NH(R^b)$ 、または $-C(=O)N(R^b)_2$ である。ある態様において、 R^3A は、 $-C(=O)R^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキル、例えば $-C(=O)Me$ である。ある態様において、 R^3A は、 $-C(=O)R^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^3A は、 $-C(=O)R^b$ であ

10

20

30

40

50

り、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。ある態様において、 R^3A は、 $-C(=O)OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3A は、 $-C(=O)OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^3A は、 $-C(=O)OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。ある態様において、 R^3A は、 $-C(=O)N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3A は、 $-C(=O)NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3A は、 $-C(=O)NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^3A は、 $-C(=O)NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである。ある態様において、 R^3A は、任意に置換されたビニルカルボニルである（例えば、 $-C(=O)CH=CH_2$ 、 $-C(=O)CMe=CH_2$ ）。

【0257】

ある態様において、 R^3A は、 $-OR^b$ 、例えば $-OH$ である。ある態様において、 R^3A は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3A は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、非置換の $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 R^3A は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 R^3A は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリールである。ある態様において、 R^3A は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、非置換のカルボシクリル、非置換のヘテロシクリル、非置換のアリール、非置換のヘテロアリールである。ある態様において、 R^3A は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアシル、例えば R^3A は、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、または $-OC(=O)N(R^b)_2$ である。ある態様において、 R^3A は、 $-OR^b$ であり、 R^b は、酸素保護基である（例えば、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル）。

【0258】

ある態様において、 R^3A は、 $-N(R^b)_2$ 、例えば $-NH_2$ 、 $-NHR^b$ である。ある態様において、 R^3A は、 $-NH(R^b)$ であり、 R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3A は、 $-N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^3A は、 $-NH(R^b)$ であり、 R^b は、非置換のアルキルである。ある態様において、 R^3A は、 $-N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、非置換のアルキルである。ある態様において、 R^3A は、 $-NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。ある態様において、 R^3A は、 $-NHR^b$ であり、 R^b は、非置換のカルボシクリル、非置換のヘテロシクリル、非置換のアリール、または非置換のヘテロアリールである。ある態様において、 R^3A は、 $-NHR^b$ であり、 R^b は、任意に置換されたアシルであり、例えば R^3A は、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)OR^b$ または $-NHC(=O)NHR^b$ である。ある態様において、 R^3A は、 $-N(R^b)_2$ であり、少なくとも1つの R^b は、窒素保護基である（例えば、Bn、Boc、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、Ts）。ある態様において、 R^3A は、 $-N(R^b)_2$ であり、 R^b の両方は、連結されて、任意に置換されたヘテロ環式環または任意に置換されたヘテロアリール環を形成する。ある態様において、 R^3A は、 $-N(R^b)_2$ であり、 R^b の両方は、連結されて、非置換のヘテロ環式環または非置換のヘテロアリール環を形成する。

【0259】

いくつかの態様において、 $G1A$ と $G2A$ とは、同じである。いくつかの態様において、 $G1A$ と $G2A$ とは、異なる。ある態様において、 $G1A$ は、水素である。ある態様にお

いて、 $G1A$ は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 $G1A$ は、任意に置換されたアシルである。ある態様において、 $G1A$ は、任意に置換されたリン酸である（例えば、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)_2$ 、 $-P(=O)(OH)(O-アルキル)$ 、 $-P(=O)(OH)(O-Y)$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)(O-Y)$ ）。ある態様において、 $G1A$ は、酸素保護基である（例えば、シリル、 $TBDPS$ 、 $TBDMS$ 、 $TIPS$ 、 TES 、 TMS 、 MOM 、 THP 、 $t-Bu$ 、 Bn 、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル）。ある態様において、 $G1A$ は、水素である。ある態様において、 $G1A$ は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 $G1A$ は、任意に置換されたアシルである。ある態様において、 $G1A$ は、任意に置換されたリン酸である（例えば、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)_2$ 、 $-P(=O)(OH)(O-アルキル)$ 、 $-P(=O)(OH)(O-Y)$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)(O-Y)$ ）。ある態様において、 $G1A$ は、酸素保護基である（例えば、シリル、 $TBDPS$ 、 $TBDMS$ 、 $TIPS$ 、 TES 、 TMS 、 MOM 、 THP 、 $t-Bu$ 、 Bn 、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル）。ある態様において、 $G1A$ は、任意に置換されたアリール、例えば任意に置換されたフェニルである。ある態様において、 $G1A$ は、非置換のアリール、例えば非置換のフェニルである。ある態様において、 $G1A$ は、任意に置換されたヘテロアリール、例えば任意に置換された5～6員のヘテロアリール、または任意に置換された9～10員の二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 $G1A$ は、非置換のヘテロアリール、例えば非置換の5～6員のヘテロアリール、または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリールである。

【0260】

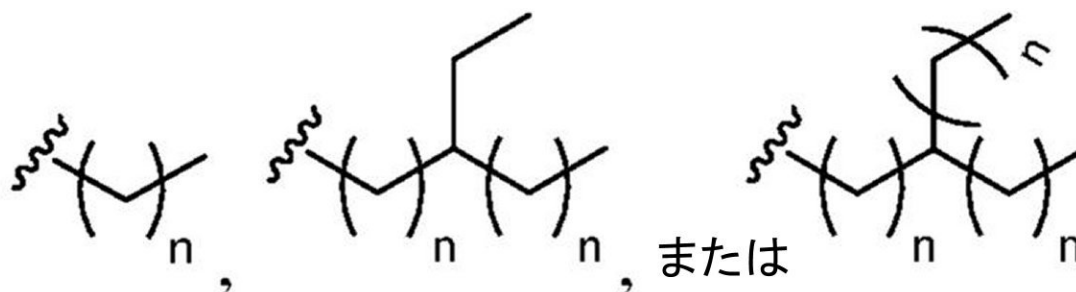
ある態様において、 $G2A$ は、水素である。ある態様において、 $G2A$ は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 $G2A$ は、任意に置換されたアシルである。ある態様において、 $G2A$ は、任意に置換されたリン酸である（例えば、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)_2$ 、 $-P(=O)(OH)(O-アルキル)$ 、 $-P(=O)(OH)(O-Y)$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)(O-Y)$ ）。ある態様において、 $G2A$ は、酸素保護基である（例えば、シリル、 $TBDPS$ 、 $TBDMS$ 、 $TIPS$ 、 TES 、 TMS 、 MOM 、 THP 、 $t-Bu$ 、 Bn 、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル）。ある態様において、 $G2A$ は、水素である。ある態様において、 $G2A$ は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 $G2A$ は、任意に置換されたアシルである。ある態様において、 $G2A$ は、任意に置換されたリン酸である（例えば、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)_2$ 、 $-P(=O)(OH)(O-アルキル)$ 、 $-P(=O)(OH)(O-Y)$ 、 $-P(=O)(O-アルキル)(O-Y)$ ）。ある態様において、 $G2A$ は、酸素保護基である（例えば、シリル、 $TBDPS$ 、 $TBDMS$ 、 $TIPS$ 、 TES 、 TMS 、 MOM 、 THP 、 $t-Bu$ 、 Bn 、アリル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル）。ある態様において、 $G2A$ は、任意に置換されたアリール、例えば任意に置換されたフェニルである。ある態様において、 $G2A$ は、非置換のアリール、例えば非置換のフェニルである。ある態様において、 $G2A$ は、任意に置換されたヘテロアリール、例えば任意に置換された5～6員のヘテロアリール、または任意に置換された9～10員の二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 $G2A$ は、非置換のヘテロアリール、例えば非置換の5～6員のヘテロアリール、または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 $G1A$ と $G2A$ とは、いずれも水素である。

【0261】

ある態様において、 Z の各々の場合は、独立して、 $-R^4$ である。本明細書において一般的に記載される場合、 R^4 の各々の場合は、独立して、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^4 は、任意に置換されたアルキル、例えば任意に置換された $C1$ ～6アルキル、任意に置換された $C1$ ～2アルキル、任意に置換された $C2$ ～3アルキル、任意に置換された $C3$ ～4アルキル、任意に置換された $C4$ ～5アルキル、または任意に置換された $C5$ ～6アルキルである。ある態様において、 R^4 は、非置換のアルキル、

例えば非置換のC₁～6アルキル、非置換のC₁～2アルキル、非置換のC₂～3アルキル、非置換のC₃～4アルキル、非置換のC₄～5アルキル、または非置換のC₅～6アルキルである。ある態様において、R⁴は、非置換のC₁～20アルキル。ある態様において、R⁴は、非置換のC₁～12アルキルである。ある態様において、R⁴は、メチルである。ある態様において、R⁴は、エチル、プロピルまたはブチルである。ある態様において、R⁴は、エチルである。ある態様において、R⁴は、プロピルである。ある態様において、R⁴は、ブチルである。ある態様において、R⁴は、n-ブチルである。ある態様において、R⁴は、s-ブチルである。ある態様において、R⁴は、式：

【化27】

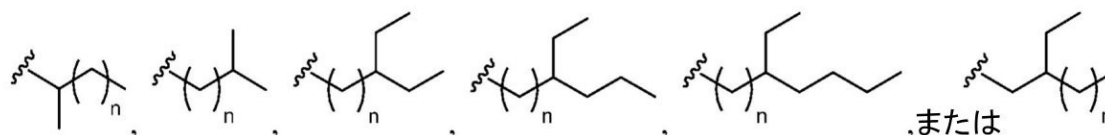


で表され、式中、nの各々の場合は、独立して、0～20の整数である（境界を含む）。

【0262】

ある態様において、R⁴は、式：

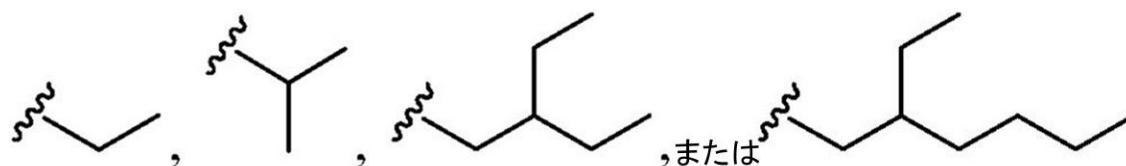
【化28】



で表され、式中、nの各々の場合は、独立して、0～20の整数である（境界を含む）。

ある態様において、R⁴は、式：

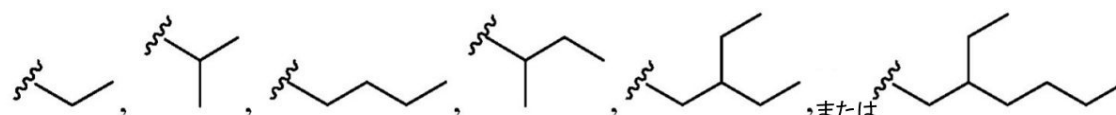
【化29】



で表される。

ある態様において、R⁴は、式：

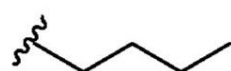
【化30】



で表される。

ある態様において、R⁴は、式：

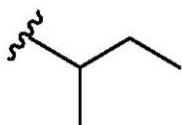
【化31】



で表される。

ある態様において、 R^4 は、式：

【化 3 2】



で表される。

【0 2 6 3】

ある態様において、 p は、0 である。ある態様において、 p は、1 ～ 100 の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、 p は、10 ～ 100 の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、 p は、10 ～ 50 の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、 p は、10 ～ 25 の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、 p は、1 ～ 10 の整数である（境界を含む）。ある態様において、 p は、5 である。

10

【0 2 6 4】

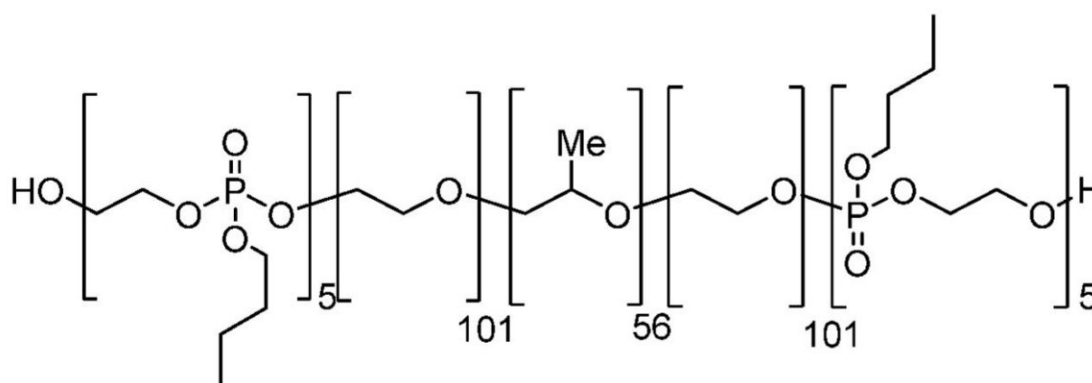
ある態様において、 t は、0 である。ある態様において、 t は、1 ～ 100 の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、 t は、10 ～ 100 の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、 t は、10 ～ 50 の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、 t は、10 ～ 25 の整数である（境界を含む）。いくつかの態様において、 t は、1 ～ 10 の整数である（境界を含む）。ある態様において、 t は、5 である。

20

【0 2 6 5】

ある態様において、ポリマーは、式：

【化 3 3】



30

で表される。

【0 2 6 6】

ある態様において、式（I'）で表されるポリマーを含むマトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、組成物の部分である。ある態様において、式（IA）で表されるポリマーを含むマトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、組成物の部分である。ある態様において、式（II）で表されるポリマーを含むマトリクス形成剤またはマトリクス形成剤の組み合わせは、組成物の部分である。

40

【0 2 6 7】

処置の方法および使用

本明細書において記載される組成物の多様な態様を使用する方法は、一般に感染性疾患または耳疾患を処置する方法に向けられる。ある態様において、本明細書において記載される組成物は、感染性疾患を処置する方法において用いられる。ある態様において、本明細書において記載されるマトリクス形成剤は、感染性疾患を処置する方法において用いられる。ある態様において、本明細書において記載される組成物は、耳疾患を処置する方法において用いられる。ある態様において、本明細書において記載される組成物は、感染性耳

50

疾患を処置する方法において用いられる。本明細書において記載される組成物の多様な態様を使用する方法は、一般に、感染性疾患を処置する方法に向けられる。多様な側面において、組成物は、鼓膜を越えて治療剤または診断剤を送達するために用いることができる。したがって、組成物は、中耳および／または内耳の疾患を処置することにおいて、特に有用である。ある態様において、本明細書において記載される組成物は、中耳の疾患を処置する方法において用いられる。ある態様において、本明細書において記載される組成物は、内耳の疾患を処置する方法において用いられる。

【0268】

ある態様において、本明細書において記載される対象は、ヒトである。ある態様において、対象は、非ヒト動物である。ある態様において、対象は、哺乳動物である。ある態様において、対象は、非ヒト哺乳動物である。ある態様において、対象は、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜化された動物である。ある態様において、対象は、イヌまたはネコなどの伴侶動物である。ある態様において、対象は、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜動物である。ある態様において、対象は、動物園の動物である。別の態様において、対象は、げっ歯動物（例えば、マウス、ラット）、イヌ、ブタ、または非ヒト霊長目の動物などの研究動物である。

【0269】

多様な側面において、本明細書において記載される組成物は、これらに限定されないが、耳感染、中耳の類線維腫または耳硬化症の発症を含む耳疾患を処置するために用いることができる。ある態様において、本明細書において記載されるマトリクス形成剤は、これらに限定されないが、耳感染、中耳の類線維腫または耳硬化症の発症を含む耳疾患を処置するために用いることができる。多様な他の側面において、本明細書において記載される組成物は、回転性めまい、メニエール病、乳様突起炎、真珠腫、内耳炎、外リンパ瘻、上半規管裂隙症候群、耳漏、耳痛症、耳鳴症、気圧性外傷、耳のがん、自己免疫性内耳疾患聴神経腫瘍、良性発作性頭位めまい症、耳帯状疱疹、化膿性内耳炎、前庭神経炎、鼓膜穿孔または鼓膜炎を処置するために用いることができる。多様な他の側面において、本明細書において記載される組成物は、回転性めまい、メニエール病、乳様突起炎、真珠腫、内耳炎、外リンパ瘻、上半規管裂隙症候群、耳漏、耳痛症、耳鳴症、気圧性外傷、耳のがん、自己免疫性内耳疾患聴神経腫瘍、良性発作性頭位めまい症、耳帯状疱疹、化膿性内耳炎、前庭神経炎、鼓膜穿孔または鼓膜炎を処置するために用いることができる。ある態様において、本明細書において記載されるマトリクス形成剤は、回転性めまい、メニエール病、乳様突起炎、真珠腫、内耳炎、外リンパ瘻、上半規管裂隙症候群、耳漏、耳痛症、耳鳴症、気圧性外傷、耳のがん、自己免疫性内耳疾患聴神経腫瘍、良性発作性頭位めまい症、耳帯状疱疹、化膿性内耳炎、前庭神経炎、鼓膜穿孔または鼓膜炎を処置するために用いることができる。いくつかの態様において、本明細書において開示される方法は、中耳炎（OM）を処置するために用いられる。本明細書において開示される方法により処置することができるOMの異なる形態は、液体（浸出液）の存在により、および／または炎症の期間または持続により区別することができる。ある態様において、感染性疾患は、急性中耳炎、慢性中耳炎、または分泌性中耳炎である。浸出液は、存在する場合には、水様（漿液）から粘性および粘膜様（ムコイド）、膿汁様（膿性）まで、任意の硬さのものであってよい；期間は、急性、亜急性または慢性として分類される。浸出液を伴うOM（OME）は、中耳液（MEF）と共に炎症を示すが、急性感染の任意の指標は存在しない。急性OM（AOM）は、浸出液を伴っても伴わなくとも、中耳の急性感染と関連する徴候および症状（例えば、耳痛症、熱）の迅速な開始により特徴づけられる。いくつかの態様において、方法は、例えば *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* を含む多数の病原性細菌のいずれかによる感染と関連する中耳炎を処置するために使用される。

【0270】

感染性疾患は、細菌感染であってよい。ある態様において、細菌感染は、*Streptococcus*、*Haemophilus*、または *Moraxella* 感染である。ある態様において、細菌感染は、*Staph*

10

20

30

40

50

yllococcus、EscherichiaまたはBacillus感染である。ある態様において、細菌感染は、H. influenzae感染である。ある態様において、細菌感染は、S. pneumoniae感染である。ある態様において、細菌感染は、M. catarrhalis感染である。ある態様において、感染性疾患は、耳感染である。ある態様において、感染性疾患は、中耳炎である。

【0271】

多様な態様において、本発明の組成物の投与は、組成物を対象の外耳道中に適用することからなる。ある態様において、組成物を対象の外耳道中に適用することは、組成物を対象の外耳道中に噴霧することを含む。ある態様において、本発明の組成物の投与は、組成物を対象の内耳中に適用することからなる。ある態様において、本発明の組成物の投与は、組成物を対象の中耳に適用することからなる。ある態様において、本発明の組成物の投与は、対象の内耳、鼻腔、眼、膈または皮膚中に組成物を適用することからなる。ある態様において、本発明の組成物の投与は、対象の鼻腔中に組成物を適用することからなる。ある態様において、本発明の組成物の投与は、対象の眼中に組成物を適用することからなる。ある態様において、本発明の組成物の投与は、対象の膈中に組成物を適用することからなる。ある態様において、本発明の組成物の投与は、対象の皮膚に組成物を適用することからなる。処置のための対象は、処置を必要とする任意の哺乳動物であってよい。多様な側面において、組成物は、約1日～約30日間にわたり鼓膜と直接接触する。多様な側面において、組成物は、約1日～約3日、約3日～約7日、約7日～約14日、約14日～約21日、または約21日～約30日にわたり鼓膜と接触する。多様な態様において、組成物は、鼓膜と接触して、持続放リザーバを形成する。多様な側面において、組成物は、液体として外耳道中に適用し、組成物は、鼓膜の表面上でin situでゲル化する。鼓膜と接触した場合、治療剤は、鼓膜に浸透し、中耳に送達される。多様な態様において、鼓膜を越えての送達は、長い日数にわたる治療剤の持続放出である。組成物が鼓膜と接触することができる日数は、限定されないが、5日間、7日間、10日間、14日間、21日間または30日間であってよい。組成物は、単回適用されても、または、処置の経過において繰り返し適用されてもよい。多様な側面において、組成物は、約1日毎～約7日毎、約1日毎～約14日毎、または約1日毎～約30日毎で定期的に投与されてもよい。多様な態様において、組成物は、処置の終了時において、耳垢の放出に類似する自然のプロセスを介して、対象から自然に排出される。ある態様において、組成物は、自然に崩壊してもよく、その分解生成物は、対象により排出されてもよい。多様な態様において、本発明の組成物の投与は、マトリクス形成剤、浸透促進剤および治療剤を外耳道に添加すること；次いで、第2の治療剤を外耳道に添加すること；ならびにマトリクス形成剤、浸透促進剤および治療剤を外耳道において混合することを含む。ある態様において、第2の治療剤は、麻酔剤である。ある態様において、第2の治療剤は、局所麻酔剤である。

【0272】

多様な態様において、本発明の組成物の投与は、マトリクス形成剤を外耳道に添加すること；浸透促進剤を外耳道に添加すること；治療剤を外耳道に添加すること；ならびにマトリクス形成剤、浸透促進剤および治療剤を外耳道において混合することを含む。多様な態様において、本発明の組成物の投与は、マトリクス形成剤を外耳道に添加すること；浸透促進剤を外耳道に添加すること；治療剤を外耳道に添加すること；付加治療剤を外耳道に添加すること；ならびにマトリクス形成剤、浸透促進剤および治療剤を外耳道において混合することを含む。ある態様において、外耳道に治療剤に添加することおよび浸透促進剤を添加することは、外耳道に治療剤に噴霧することおよび浸透促進剤を噴霧することを含む。

【0273】

多様な態様において、本発明の組成物の投与は、治療剤を外耳道に添加すること；浸透促進剤を外耳道に添加すること；マトリクス形成剤を外耳道に添加すること；ならびにマトリクス形成剤、浸透促進剤および治療剤を外耳道において混合することを含む。多様な態様において、本発明の組成物の投与は、治療剤を外耳道に添加すること；付加治療剤を外耳道に添加すること；浸透促進剤を外耳道に添加すること；マトリクス形成剤を外耳道に

添加すること；ならびにマトリクス形成剤、浸透促進剤および治療剤を外耳道において混合することを含む。ある態様において、外耳道に治療剤に添加することおよび浸透促進剤を添加することは、外耳道に治療剤に噴霧することおよび浸透促進剤を噴霧することを含む。ある態様において、治療剤は、抗生物質または麻酔剤である。ある態様において、治療剤は、抗生物質である。ある態様において、治療剤は、麻酔剤である。ある態様において、浸透促進剤は、ブピバカインである。

【0274】

多様な態様において、本発明の組成物の投与は、1つ以上の治療剤、1つ以上の浸透促進剤および1つ以上のマトリクス形成剤を含む組成物を外耳道に添加すること；ならびにその後、治療剤を含まないかまたは1つ以上の治療剤を含み、浸透促進剤を含まないかまたは1つ以上の浸透促進剤を含み、マトリクス形成剤を含まないかまたは1つ以上のマトリクス形成剤を含む組成物を、外耳道に添加することを含む。ある態様において、その後の1つ以上の治療剤の添加は、1つ以上の治療剤の第1の添加におけるものと同じ治療剤を含む。ある態様において、その後の1つ以上の治療剤の添加は、1つ以上の治療剤の第1の添加におけるものとは異なる治療剤を含む。ある態様において、その後の浸透促進剤の添加は、浸透促進剤の第1の添加におけるものと浸透促進剤を含む。ある態様において、その後の浸透促進剤の添加は、浸透促進剤の第1の添加におけるものとは異なる浸透促進剤を含む。ある態様において、その後のマトリクス形成剤の添加は、マトリクス形成剤の第1の添加におけるものと同じマトリクス形成剤を含む。ある態様において、その後のマトリクス形成剤の添加は、マトリクス形成剤の第1の添加におけるものとは異なるマトリクス形成剤を含む。ある態様において、第1の組成物と第2の組成物との添加の間の時間間隔は、約1分間である。ある態様において、第1の組成物と第2の組成物との添加の間の時間間隔は、1分間より短い。ある態様において、第1の組成物と第2の組成物との添加の間の時間間隔は、1分間より長い。

【0275】

用量は、感染の部位において必要とされる最小阻害濃度に基づいて決定される。特定の理論に拘束されることなく、多様な側面において、*H. influenza*または*S. pneumoniae*中耳感染についての最小阻害濃度は、シプロフロキサシンについて約4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。多様な側面において、典型的な用量は、3 mLの平均中耳容積に基づいて約12 μg のシプロフロキサシンを必要とするであろう。多様な態様において、組成物は、12 μg のシプロフロキサシンを中耳に送達するために十分な用量を含むであろう。多様な側面において、組成物の投与は、単一の適用を含む。他の側面において、組成物の投与は、複数回の適用を含む。例えば、組成物は、2回、3回、4回またはそれより多くの回投与することができる。ある態様において、組成物は、所望される臨床成績が達成されるまで、例えば感染が消失するまで、繰り返し投与される。ある態様において、組成物の投与は、第1の組成物の投与と、その後のある期間の後での第2の組成物の投与とを含む。ある態様において、最初の第1の組成物の投与と第2の組成物の投与との間の期間は、1週間である。ある態様において、最初の第1の組成物の投与と第2の組成物の投与との間の期間は、1週間より長い。ある態様において、最初の第1の組成物の投与と第2の組成物の投与との間の期間は、1か月である。ある態様において、最初の第1の組成物の投与と第2の組成物の投与との間の期間は、1か月より長い。多様な態様において、本発明の組成物の投与は、局所麻酔剤を含まない組成物の外耳道への第1の投与と；その後の局所麻酔剤を含まない組成物の外耳道への第2の投与とを含む。ある態様において、本発明の組成物の投与は、局所麻酔剤を含む組成物の外耳道への第1の投与と；その後の局所麻酔剤を含まない組成物の外耳道への第2の投与とを含む。

【0276】

多様な態様において、本発明の組成物の投与は、局所麻酔剤を含まない組成物の外耳道への第1の投与と；その後の局所麻酔剤以外の浸透促進剤を含まない組成物の外耳道への第2の投与とを含む。ある態様において、本発明の組成物の投与は、局所麻酔剤を含む組成物の外耳道への第1の投与と；その後の局所麻酔剤以外の浸透促進剤を含まない組成物の

外耳道への第2の投与とを含む。ある態様において、初めに投与される組成物と2番目に投与される組成物とは、同じである。ある態様において、初めに投与される組成物と2番目に投与される組成物とは、異なる。

【0277】

本明細書において提供されるのは、本開示の組成物を対象の鼓膜の表面に送達する方法である。ある態様において、対象は、耳疾患を有する。いくつかの態様において、対象は、中耳炎を有する。いくつかの態様において、対象は、ヒトである。ある態様において、対象は、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜化された動物である。

【0278】

ある態様において、送達の方法は、組成物を、アプリケーターを介して外耳道中に投与することを含む。ある態様において、送達の方法は、組成物の液滴を外耳道中に入れるを含む。いくつかの態様において、液滴は、点滴器（例えばピペット、点眼器）から送達される。いくつかの態様において、液滴は、シリンジにより送達される。シリンジは、針、硬性カテーテル、または軟性カテーテルに取り付けられていてもよい。

【0279】

ある態様において、送達の方法は、カテーテルを用いて1用量の組成物を外耳道に入れることを含む。いくつかの態様において、カテーテルは、シリンジに取り付けられている。いくつかの態様において、カテーテルは硬性である。いくつかの態様において、カテーテルは軟性である。ある態様において、送達の方法は、針を用いて1用量の組成物を外耳道に入れることを含む。いくつかの態様において、針は、シリンジに取り付けられている。いくつかの態様において、針は、鈍先(blunt tip)を有する。

【0280】

ある態様において、送達の方法は、ダブルバレルシリンジを用いて1用量の組成物を外耳道に入れることを含む。ダブルバレルシリンジは、組成物の2つの成分を、投与の間に2つの成分の混合が起きるまで（例えばin situで）保持するために、用いることができる。いくつかの態様において、ダブルバレルシリンジは、単一のカテーテルまたは針に取り付けられている。いくつかの態様において、ダブルバレルシリンジの各バレルは、別々の針またはカテーテルに取り付けられている。

【0281】

ある態様において、感染性疾患または耳疾患を処置する方法は、対象に投与することを指示すること、または対象に組成物の自己投与のための指示を提供することを含む。

【0282】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、対象においてバイオフィルムを除菌する方法であって、該方法は、本明細書において記載される組成物を、それを必要としている対象に投与することを含む。別の側面において、本明細書において提供されるのは、バイオフィルムを除菌する方法であって、該方法は、バイオフィルムを、本明細書において記載される組成物と接触させることを含む。

【0283】

別の側面において、本明細書において提供されるのは、対象においてバイオフィルムの形成を阻害する方法であって、該方法は、本明細書において記載される組成物を、それを必要としている対象に投与することを含む。別の側面において、本明細書において提供されるのは、バイオフィルムの形成を阻害する方法であって、該方法は、表面を本明細書において記載される組成物と接触させることを含む。

【0284】

キット

本明細書において提供されるのは、本明細書において記載される組成物のうちのいずれかを含むキットであり、これはさらに、組成物を無菌のパッケージング中に含んでもよい。本明細書において提供されるのは、本明細書において記載される組成物またはマトリクス形成剤のいずれかを含むキットであり、これはさらに、組成物またはマトリクス形成剤を

10

20

30

40

50

無菌のパッケージング中に含んでもよい。キットは、2部のマトリクス形成剤のための2つの容器を含んでもよい。治療剤は、マトリクス形成剤の容器の一方または両方に含まれていてもよく、または、治療剤は、別にパッケージングされていてもよい。浸透促進剤は、マトリクス形成剤の容器の一方または両方に含まれていてもよく、または、浸透促進剤は、別にパッケージングされていてもよい。多様な側面において、キットは、ボトル、および各々のボトルのための点滴器またはシリンジを含んでもよい。

【0285】

ある態様において、キットは、1つ以上の点滴器（例えばピペット、点眼器）を含む。ある態様において、キットは、1つ以上のシリンジを含む。いくつかの態様において、シリンジには、組成物、または組成物の1つ以上の成分が予めロードされている。ある態様において、キットは、1つ以上の針（例えば鈍先針）を含んでもよい。ある態様において、キットは、1つ以上のカテーテル（例えば軟性カテーテル）を含む。

10

【0286】

あるキットは、ダブルバレルシリンジを含む。いくつかの態様において、ダブルバレルシリンジには、組成物の2つの成分が予めロードされている。いくつかの態様において、ダブルバレルシリンジは、単一のカテーテルまたは針に取り付けられている。いくつかの態様において、ダブルバレルシリンジの各バレルは、別々の針またはカテーテルに取り付けられている。

【0287】

ある態様において、本明細書において記載されるキットは、キットを使用するための指示、例えば、本開示の方法においてキットを使用するための指示（例えば、本明細書において記載される化合物または医薬組成物を対象に投与するための指示）をさらに含む。本明細書において記載されるキットはまた、米国食品医薬品局（FDA）などの規制当局により必要とされる情報を含んでもよい。

20

【0288】

定義

化学の定義

特定の官能基の定義および化学用語は、以下により詳細に記載される。化学元素は、元素周期表、CASバージョン、Handbook of Chemistry and Physics、第75版、表紙裏に従って同定され、特定の官能基は、一般に、そこにおいて記載されるとおりに定義される。さらに、有機化学の一般原則、ならびに特定の官能部分および反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; ならびにCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987において記載されるとおりである。

30

【0289】

本明細書において記載される化合物は、1つ以上の不斉中心を含んでもよく、したがって、多様な立体異性体形態、例えば鏡像異性体および／またはジアステレオマーにおいてそんざいすることができる。例えば、本明細書において記載される化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であっても、または、ラセミ混合物および1つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む立体異性体の混合物の形態であってもよい。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む当業者に公知の方法により、混合物から単離することができる；または、好ましい異性体を、不斉合成により調製してもよい。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilenら、Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); ならびにWilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel編、Univ. of Notre Dame Pr

40

50

ess, Notre Dame, IN 1972) を参照。本発明はさらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、および代替的に多様な異性体の混合物として、化合物を包含する。

【0290】

他に記述されない限り、本明細書において表される構造はまた、1つ以上の同位体が濃縮された元素の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意図する。例えば、重水素またはトリチウムによる水素の置き換え、 ^{18}F による ^{19}F の置き換え、または ^{13}C または ^{14}C による ^{12}C の置き換えを除いて本発明の構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。かかる化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0291】

値の範囲が列記される場合、当該範囲内の各々の値および部分範囲を包含することが意図される。例えば、「 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $\text{C}_{1\sim6}$ 、 $\text{C}_{1\sim5}$ 、 $\text{C}_{1\sim4}$ 、 $\text{C}_{1\sim3}$ 、 $\text{C}_{1\sim2}$ 、 $\text{C}_{2\sim6}$ 、 $\text{C}_{2\sim5}$ 、 $\text{C}_{2\sim4}$ 、 $\text{C}_{2\sim3}$ 、 $\text{C}_{3\sim6}$ 、 $\text{C}_{3\sim5}$ 、 $\text{C}_{3\sim4}$ 、 $\text{C}_{4\sim6}$ 、 $\text{C}_{4\sim5}$ 、および $\text{C}_{5\sim6}$ アルキルを包含することが意図される。

【0292】

用語「脂肪族」とは、アルキル、アルケニル、アルキニル、および炭素環式基を指す。同様に、用語「ヘテロ脂肪族」とは、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、およびヘテロ環式基を指す。

【0293】

用語「アルキル」とは、1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝状の飽和炭化水素基のラジカルを指す（「 $\text{C}_{1\sim10}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～9個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim9}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim8}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～7個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim7}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim5}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim2}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「 C_1 アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキル」）。 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル基の例として、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、プロピル（ C_3 ）（例えば、*n*-プロピル、イソプロピル）、ブチル（ C_4 ）（例えば、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル）、ペンチル（ C_5 ）（例えば、*n*-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、三級アミル）、およびヘキシル（ C_6 ）（例えば、*n*-ヘキシル）が挙げられる。アルキル基のさらなる例として、*n*-ヘプチル（ C_7 ）、*n*-オクチル（ C_8 ）などが挙げられる。他に特定されない限り、アルキル基の各々の場合は、独立して非置換である（「非置換のアルキル」）か、または1つ以上の置換基（例えばFなどのハロゲン）で置換されている（「置換されたアルキル」）。ある態様において、アルキル基は、非置換の $\text{C}_{1\sim10}$ アルキル（例えば非置換の $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、例えば- CH_3 （Me）、非置換のエチル（Et）、非置換のプロピル（Pr、例えば非置換の*n*-プロピル（*n*-Pr）、非置換のイソプロピル（*i*-Pr）、非置換のブチル（Bu、例えば非置換の*n*-ブチル（*n*-Bu）、非置換の*tert*-ブチル（*tert*-Buまたは*t*-Bu）、非置換の*sec*-ブチル（*sec*-Bu）、非置換のイソブチル（*i*-Bu））である。ある態様において、アルキル基は、置換された $\text{C}_{1\sim10}$ アルキル（例えば置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、例えば- CF_3 、Bn）である。

【0294】

用語「ハロアルキル」とは、置換されたアルキル基であって、水素原子のうちの1つ以上

10

20

30

40

50

が、独立して、ハロゲン、例えばフルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードにより置き換えられているものである。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する（「C₁～8ハロアルキル」）。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～6個の炭素原子を有する（「C₁～6ハロアルキル」）。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～4個の炭素原子を有する（「C₁～4ハロアルキル」）。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～3個の炭素原子を有する（「C₁～3ハロアルキル」）。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～2個の炭素原子を有する（「C₁～2ハロアルキル」）。ハロアルキル基の例として、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CFCl}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{Cl}$ などが挙げられる。

【0295】

用語「ヘテロアルキル」とは、親鎖中に（すなわち、親鎖の隣接する炭素原子の間に挿入されている）、および／または親鎖の1つ以上の末端の位置に配置された、酸素、窒素または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1、2、3または4個のヘテロ原子）をさらに含むアルキル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキル基は、1～10個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する飽和基を指す（「ヘテロC₁～10アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～9個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子親鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～9アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～8個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～8アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～7個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～7アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～6アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～5個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を親鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～5アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～4個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を親鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～4アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～3個の炭素原子および1個のヘテロ原子を親鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～3アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～2個の炭素原子および1個のヘテロ原子を親鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₁～2アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基である（「ヘテロC₁アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、2～6個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を親鎖中に有する飽和基である（「ヘテロC₂～6アルキル」）。他に特定されない限り、ヘテロアルキル基の各々の場合は、独立して非置換である（「非置換のヘテロアルキル」）かまたは1つ以上の置換基で置換されている（「置換されたヘテロアルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、非置換のヘテロC₁～10アルキルである。ある態様において、ヘテロアルキル基は、置換されたヘテロC₁～10アルキルである。

【0296】

用語「アルケニル」とは、2～10個の炭素原子および1つ以上の炭素-炭素二重結合（例えば、1、2、3または4個の二重結合）を有する直鎖または分枝状の炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「C₂～9アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C₂～8アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C₂～7アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C₂～6アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C₂～5アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C₂～4アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～3個の炭素原子を有

10

20

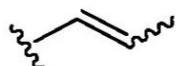
30

40

50

する（「C₂～3 アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2 個の炭素原子を有する（「C₂ アルケニル」）。1 つ以上の炭素－炭素二重結合は、内部のものであっても（例えば 2－ブテニルにおけるもの）または末端にあってもよい（例えば 1－ブテニルにおけるもの）。C₂～4 アルケニル基の例として、エテニル（C₂）、1－プロペニル（C₃）、2－プロペニル（C₃）、1－ブテニル（C₄）、2－ブテニル（C₄）、ブタジエニル（C₄）などが挙げられる。C₂～6 アルケニル基の例として、上述の C₂～4 アルケニル基ならびにペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）などが挙げられる。アルケニルのさらなる例として、ヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）などが挙げられる。他に特定されない限り、アルケニル基の各々の場合は、独立して非置換である（「非置換のアルケニル」）か、または 1 つ以上の置換基で置換されている（「置換されたアルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、非置換の C₂～10 アルケニルである。ある態様において、アルケニル基は、置換された C₂～10 アルケニルである。アルケニル基において、立体化学が特定されていない C＝C 二重結合（例えば－CH＝CHCH₃ または

【化 3 4】



）は、（E）－または（Z）－二重結合であってよい。

【0297】

用語「ヘテロアルケニル」とは、アルケニル基であって、親鎖中に（すなわち、親鎖の隣接する炭素原子の間に挿入されている）、および／または親鎖の 1 つ以上の末端の位置に配置された、酸素、窒素または硫黄から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子（例えば、1、2、3 または 4 個のヘテロ原子）をさらに含むものを指す。ある態様において、ヘテロアルケニル基とは、2～10 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する基を指す（「ヘテロ C₂～10 アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2～9 個の炭素原子少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する（「ヘテロ C₂～9 アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2～8 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する（「ヘテロ C₂～8 アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2～7 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する（「ヘテロ C₂～7 アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2～6 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する（「ヘテロ C₂～6 アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2～5 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個または 2 個のヘテロ原子を親鎖中に有する（「ヘテロ C₂～5 アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2～4 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個または 2 個のヘテロ原子を親鎖中に有する（「ヘテロ C₂～4 アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2～3 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個のヘテロ原子を親鎖中に有する（「ヘテロ C₂～3 アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2～6 個の炭素原子、少なくとも 1 つの二重結合、および 1 個または 2 個のヘテロ原子を親鎖中に有する（「ヘテロ C₂～6 アルケニル」）。他に特定されない限り、ヘテロアルケニル基の各々の場合は、独立して非置換である（「非置換のヘテロアルケニル」）か、または 1 つ以上の置換基で置換されている（「置換されたヘテロアルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、非置換のヘテロ C₂～10 アルケニルである。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、置換されたヘテロ C₂～10 アルケニルである。

【0298】

用語「アルキニル」とは、2～10 個の炭素原子および 1 つ以上の炭素－炭素三重結合（

例えば、1、2、3または4個の三重結合)を有する直鎖または分枝状の炭化水素基のラジカルを指す(「C₂~10アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「C₂~9アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「C₂~8アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「C₂~7アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「C₂~6アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「C₂~5アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「C₂~4アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「C₂~3アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する(「C₂アルキニル」)。1つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部のものであっても(例えば2-ブチニルにおけるもの)または末端にあってもよい(例えば1-ブチニルにおけるもの)。C₂~4アルキニル基の例として、限定することなく、エチニル(C₂)、1-プロピニル(C₃)、2-プロピニル(C₃)、1-ブチニル(C₄)、2-ブチニル(C₄)などが挙げられる。C₂~6アルケニル基の例として、上述のC₂~4アルキニル基ならびにペンチニル(C₅)、ヘキシニル(C₆)などが挙げられる。アルキニルのさらなる例として、ヘプチニル(C₇)、オクチニル(C₈)などが挙げられる。他に特定されない限り、アルキニル基の各々の場合は、独立して非置換である(「非置換のアルキニル」)かまたは置換されている(「置換されたアルキニル」)1つ以上の置換基で。ある態様において、アルキニル基は、非置換のC₂~10アルキニルである。ある態様において、アルキニル基は、置換されたC₂~10アルキニルである。

【0299】

用語「ヘテロアルキニル」とは、アルキニル基であって、親鎖中に(すなわち、親鎖の隣接する炭素原子の間に挿入されている)、および/または親鎖の1つ以上の末端の位置に配置された、酸素、窒素または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、1、2、3または4個のヘテロ原子)をさらに含むものを指す。ある態様において、ヘテロアルキニル基とは、2~10個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する基を指す(「ヘテロC₂~10アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~9個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する(「ヘテロC₂~9アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~8個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する(「ヘテロC₂~8アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~7個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する(「ヘテロC₂~7アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖中に有する(「ヘテロC₂~6アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~5個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を親鎖中に有する(「ヘテロC₂~5アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~4個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を親鎖中に有する(「ヘテロC₂~4アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~3個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1個のヘテロ原子を親鎖中に有する(「ヘテロC₂~3アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2~6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を親鎖中に有する(「ヘテロC₂~6アルキニル」)。他に特定されない限り、ヘテロアルキニル基の各々の場合は、独立して非置換である(「非置換のヘテロアルキニル」)か、または1つ以上の置換基で置換されている(「置換されたヘテロアルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、非置換のヘテロC₂~10アルキニルである。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、置換されたヘテロC

10

20

30

40

50

2～10アルキニルである。

【0300】

用語「カルボシクリル」または「炭素環式」とは、3～14個の環炭素原子（「C₃～14カルボシクリル」）およびゼロ個のヘテロ原子を非芳香族環系中に有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～10個の環炭素原子を有する（「C₃～10カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「C₃～8カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～7個の環炭素原子を有する（「C₃～7カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C₃～6カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、4～6個の環炭素原子を有する（「C₄～6カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「C₅～6カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C₅～10カルボシクリル」）。例示的なC₃～6カルボシクリル基として、限定することなく、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）などが挙げられる。例示的なC₃～8カルボシクリル基として、限定することなく、上述のC₃～6カルボシクリル基ならびにシクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（C₇）、ビシクロ[2.2.2]オクタニル（C₈）などが挙げられる。例示的なC₃～10カルボシクリル基として、限定することなく、上述のC₃～8カルボシクリル基ならびにシクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C₉）、デカヒドロナフタレニル（C₁₀）、スピロ[4.5]デカニル（C₁₀）などが挙げられる。前述の例が説明するとおり、ある態様において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）または多環式（例えば二環系（「二環式カルボシクリル」）もしくは三環系（「三環式カルボシクリル」）などの縮合、架橋もしくはスピロ環系を含む）のいずれかであり、飽和していても、または1つ以上の炭素-炭素二重または三重結合を含んでもよい。「カルボシクリル」はまた、上で定義されるようなカルボシクリル環が、1つ以上のアリアルまたはヘテロアリアル基と縮合し、ここで結合の部位はカルボシクリル環上にある環系を含み、かかる場合において、炭素の数は、炭素環式環系中の炭素の数を示し続ける。他に特定されない限り、カルボシクリル基の各々の場合は、独立して非置換である（「非置換のカルボシクリル」）か、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換されたカルボシクリル」）。ある態様において、カルボシクリル基は、非置換のC₃～14カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリル基は、置換されたC₃～14カルボシクリルである。

【0301】

いくつかの態様において、「カルボシクリル」は、単環式の、3～14個の環炭素原子を有する飽和カルボシクリル基である（「C₃～14シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～10個の環炭素原子を有する（「C₃～10シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「C₃～8シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C₃～6シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、4～6個の環炭素原子を有する（「C₄～6シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「C₅～6シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C₅～10シクロアルキル」）。C₅～6シクロアルキル基の例として、シクロペンチル（C₅）およびシクロヘキシル（C₆）が挙げられる。C

3～6シクロアルキル基の例として、上述のC5～6シクロアルキル基ならびにシクロプロピル(C3)およびシクロブチル(C4)が挙げられる。C3～8シクロアルキル基の例として、上述のC3～6シクロアルキル基ならびにシクロヘプチル(C7)およびシクロオクチル(C8)が挙げられる。他に特定されない限り、シクロアルキル基の各々の場合は、独立して非置換である(「非置換のシクロアルキル」)か、または1つ以上の置換基で置換されている(「置換されたシクロアルキル」)。ある態様において、シクロアルキル基は、非置換のC3～14シクロアルキルである。ある態様において、シクロアルキル基は、置換されたC3～14シクロアルキルである。

【0302】

用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」とは、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する3～14員の非芳香族環系のラジカルであって、各々のヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択されるものを指す(「3～14員のヘテロシクリル」)。1個以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基において、結合の点は、結合価が許容する限り、炭素または窒素原子であってよい。ヘテロシクリル基は、単環式(「単環式ヘテロシクリル」)または多環式(例えば、二環系(「二環式ヘテロシクリル」)もしくは三環系(「三環式ヘテロシクリル」)などの縮合、架橋もしくはスピロ環系)のいずれであってもよく、飽和していても、または1つ以上の炭素-炭素二重または三重結合を含んでもよい。ヘテロシクリル多環式環系は、一方または両方の環中に、1個以上のヘテロ原子を含んでもよい。「ヘテロシクリル」はまた、上で定義されるようなヘテロシクリル環が1つ以上のカルボシクリル基と縮合しており、ここで結合の点がカルボシクリルもしくはヘテロシクリル環のいずれかの上にある環系、または、上で定義されるようなヘテロシクリル環が1つ以上のアリアルまたはヘテロアリアル基と縮合しており、ここで結合の点がヘテロシクリル環上にある環系を含み、かかる場合において、環員数は、ヘテロシクリル環系中の環員数を示し続ける。他に特定されない限り、ヘテロシクリルの各々の場合は、独立して非置換である(「非置換のヘテロシクリル」)か、または1つ以上の置換基で置換されている(「置換されたヘテロシクリル」)。ある態様において、ヘテロシクリル基は、非置換の3～14員のヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリル基は、置換された3～14員のヘテロシクリルである。

【0303】

いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の非芳香族環系であって、ここで、各々のヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される(「5～10員のヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員の非芳香族環系であって、ここで、各々のヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される(「5～8員のヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員の非芳香族環系であって、ここで、各々のヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される(「5～6員のヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、5～6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5～6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5～6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0304】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員のヘテロシクリル基として、限定することなく、アジリジニル、オキシラニルおよびチイラニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員のヘテロシクリル基として、限定することなく、アゼチジニル、オキセタニルおよびチエタニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロシクリル基として、限定することなく、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリルおよびピロリル-2,5-ジオンが挙げられる。2個の環ヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロシクリル

基として、限定することなく、ジオキサニル、オキサチオラニルおよびジチオラニルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロシクリル基として、限定することなく、チアゾリニル、オキサジアゾリニルおよびチアジアゾリニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロシクリル基として、限定することなく、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニルおよびチアニルが挙げられる。2個の環ヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロシクリル基として、限定することなく、ペラジニル、モルホリニル、ジチアニルおよびジオキサニルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロシクリル基として、限定することなく、トリアジニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員のヘテロシクリル基として、限定することなく、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員のヘテロシクリル基として、限定することなく、アゾカニル、オキセカニルおよびチオカニルが挙げられる。例示的な二環式ヘテロシクリル基として、限定することなく、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ-1, 8-ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピニル、1, 4, 5, 7-テトラヒドロ-ピラノ[3, 4-b]ピロリル、5, 6-ジヒドロ-4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、6, 7-ジヒドロ-5H-フロ- [3, 2-b]ピラニル、5, 7-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピラニル、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニルなどが挙げられる。

【0305】

用語「アリール」とは、単環式または多環式（例えば二環式もしくは三環式）の $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環アレイ中に共有される6、10または14個の π 電子を有する）のラジカルであって、芳香族環系中に提供される6～14個の環炭素原子およびゼロ個のヘテロ原子を有するものを指す（「C₆～14アリール」）。いくつかの態様において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「C₆アリール」；例えばフェニル）。いくつかの態様において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「C₁₀アリール」；例えばナフチル、例えば1-ナフチルおよび2-ナフチル）。いくつかの態様において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「C₁₄アリール」；例えばアントラシル）。「アリール」はまた、上で定義されるようなアリール環が1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、ここで、ラジカルまたは結合の点のアリール環上にある環系を含み、かかる場合において、炭素原子の数は、アリール環系中の炭素原子の数を示し続ける。他に特定されない限り、アリール基の各々の場合は、独立して非置換である（「非置換のアリール」）か、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換されたアリール」）。ある態様において、アリール基は、非置換のC₆～14アリールである。ある態様において、アリール基は、置換されたC₆～14アリールである。

【0306】

「アラルキル」は、「アルキル」のサブセットであり、アリール基により置換されたアルキル基であって、ここで結合の点のアラルキル部分上にあるものを指す。

【0307】

用語「ヘテロアリール」とは、5～14員の単環式または多環式（例えば二環式、三環式）の $4n+2$ 芳香族環系（例えば、環アレイ中に共有される6、10または14個の π 電子を有する）のラジカルであって、芳香族環系中に提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各々のヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択

されるものを指す（「5～14員のヘテロアリール」）。1個以上の窒素原子を含むヘテロアリール基において、結合の点は、結合価が許容する限り、炭素または窒素原子であってよい。ヘテロアリール多環式環系は、一方または両方の環において1個以上のヘテロ原子を含んでもよい。「ヘテロアリール」は、上で定義されるようなヘテロアリール環が1つ以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、結合の点がヘテロアリール環上にある環系を含み、かかる場合において、環員の数、ヘテロアリール環系中の環員の数、ヘテロアリール環系中の環員を示し続ける。「ヘテロアリール」はまた、上で定義されるようなヘテロアリール環が1つ以上のアリール基と縮合しており、結合の点がアリールまたはヘテロアリール環のいずれかの上にある環系を含み、かかる場合において、環員の数、ヘテロアリール環系中の環員の数、ヘテロアリール環系中の環員を示す。一方の環がヘテロ原子を含まない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）において、結合の点は、いずれの環上にあってもよく、すなわちヘテロ原子を含む環（例えば、2-インドリル）またはヘテロ原子を含まない環（例えば、5-インドリル）のいずれの環上にあってもよい。

【0308】

いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員の芳香族環系であって、ここで、各々のヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～10員のヘテロアリール」）。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員の芳香族環系であって、ここで、各々のヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～8員のヘテロアリール」）。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員の芳香族環系であって、ここで、各々のヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～6員のヘテロアリール」）。いくつかの態様において、5～6員のヘテロアリール基は、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5～6員のヘテロアリール基は、窒素、酸素および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5～6員のヘテロアリール基は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。他に特定されない限り、ヘテロアリール基の各々の場合は、独立して非置換である（「非置換のヘテロアリール」）か、または1つ以上の置換基で置換されている（「置換されたヘテロアリール」）。ある態様において、ヘテロアリール基は、非置換の5～14員のヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリール基は、置換された5～14員のヘテロアリールである。

【0309】

1個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロアリール基として、限定することなく、ピロリル、フラニルおよびチオフェニルが挙げられる。2個の環ヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロアリール基として、限定することなく、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロアリール基として、限定することなく、トリアゾリル、おキサジアゾリルおよびチアジアゾリルが挙げられる。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員のヘテロアリール基として、限定することなく、テトラゾリルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロアリール基として、限定することなく、ピリジニルが挙げられる。2個の環ヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロアリール基として、限定することなく、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられる。3個または4個のヘテロ原子を含む例示的な6員のヘテロアリール基として、限定することなく、それぞれ、トリアジニルおよびテトラジニルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員のヘテロアリール基として、限定することなく、アゼピニル、オキセピニルおよびチエピニルが挙げられる。例示的な5，6-二環式ヘテロアリール基として、限定することなく、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ

チオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニルおよびプリニルが挙げられる。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基として、限定することなく、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニルおよびキナゾリニルが挙げられる。例示的な三環式ヘテロアリール基として、限定することなく、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アシリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルおよびフェナジニルが挙げられる。

【0310】

「ヘテロアルキル」は、「アルキル」のサブセットであり、ヘテロアリール基により置換されたアルキル基であって、結合の点がアルキル部分上にあるものを指す。

【0311】

基に接尾辞「-エン (-ene)」を付することは、当該基が二価部分であることを示し、例えばアルキレンは、アルキルの二価部分であり、アルケニレンは、アルケニルの二価部分であり、アルキニレンは、アルキニルの二価部分であり、ヘテロアルキレンは、ヘテロアルキルの二価部分であり、ヘテロアルケニレンは、ヘテロアルケニルの二価部分であり、ヘテロアルキニレンは、ヘテロアルキニルの二価部分であり、カルボシクリレンは、カルボシクリルの二価部分であり、ヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルの二価部分であり、アリーレンは、アリールの二価部分であり、ヘテロアリーレンは、ヘテロアリールの二価部分である。

【0312】

基は、他に明示的に提供されない限り、任意に置換される。用語「任意に置換された」とは、置換されているかまたは非置換であることを指す。ある態様において、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール基は、任意に置換されている。「任意に置換された」とは、置換されていても非置換であってもよい基を指す（例えば、「置換された」または「非置換の」アルキル、「置換された」または「非置換の」アルケニル、「置換された」または「非置換の」アルキニル、「置換された」または「非置換の」ヘテロアルキル、「置換された」または「非置換の」ヘテロアルケニル、「置換された」または「非置換の」ヘテロアルキニル、「置換された」または「非置換の」カルボシクリル、「置換された」または「非置換の」ヘテロシクリル、「置換された」または「非置換の」アリールまたは「置換された」または「非置換の」ヘテロアリール基）。一般的に、用語「置換された」とは、基中に存在する少なくとも1つの水素が、許容し得る置換基、例えば置換により安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離または他の反応などにより自発的に変質しない化合物をもたらす置換基で置き換えられていることを意味する。他に示されない限り、「置換された」基は、基の1つ以上の置換可能な位置において置換基を有し、任意の所与の構造において1つより多くの位置が置換される場合、置換基は、各々の位置において、同じであるかまたは異なっている。用語「置換された」は、有機化合物の全ての許容可能な置換基による置換を含むこと、および本明細書において記載される置換基のうちの任意のものであって、安定な化合物の形成をもたらすを含むことを企図される。本発明は、安定な化合物を達成するために、任意のおよび全てのかかる組み合わせを企図する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および／または本明細書において記載されるような任意の好適な置換基であって、ヘテロ原子の原子価を満たし、安定な部分の形成をもたらすものを有してよい。本発明は、本明細書において記載される例示的な置換基により限定されることを決して意図されない。

【0313】

例示的な炭素原子置換基として、これらに限定されないが、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3 + X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、

$-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(R^{cc})_4$ 、 $-P(OR^{cc})_4$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-OP(R^{cc})_4$ 、 $-OP(OR^{cc})_4$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ パーハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3～14員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、および5～14員のヘテロアリールが挙げられ、ここで、各々のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され；ここで、 X^- は、対イオンである；
 または炭素原子上の2個のジェミナルな水素は、基 $=O=$ 、 $S=$ 、 $NN(R^{bb})_2=$ 、 $NNR^{bb}C(=O)R^{aa}=$ 、 $NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}=$ 、 $NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}=$ 、 NR^{bb} 、または $=NOR^{cc}$ で置き換えられ；
 R^{aa} の各々の場合は、独立して、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ パーハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3～14員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリールおよび5～14員のヘテロアリールから選択されるか、または2個の R^{aa} 基は、連結して、3～14員のヘテロシクリルまたは5～14員のヘテロアリール環を形成し、ここで、各々のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され；
 R^{bb} の各々の場合は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ パーハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3～14員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリールおよび5～14員のヘテロアリールから選択されるか、または2個の R^{bb} 基は、連結して、3～14員のヘテロシクリルまたは5～14員のヘテロアリール環を形成し、ここで、各々のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カ

10

20

30

40

50

ルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個のR^{d d}基で置換され；ここで、X⁻は、対イオンであり；

R^{c c}の各々の場合は、独立して、水素、C₁～10アルキル、C₁～10パーハロアルキル、C₂～10アルケニル、C₂～10アルキニル、ヘテロC₁～10アルキル、ヘテロC₂～10アルケニル、ヘテロC₂～10アルキニル、C₃～10カルボシクリル、3～14員のヘテロシクリル、C₆～14アリールおよび5～14員のヘテロアリールから選択されるか、または2個のR^{c c}基は、連結して、3～14員のヘテロシクリルまたは5～14員のヘテロアリール環を形成し、ここで、各々のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個のR^{d d}基で置換され；

R^{d d}の各々の場合は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{e e}、-ON(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₃+X⁻、-N(OR^{e e})R^{f f}、-SH、-SR^{e e}、-SSR^{e e}、-C(=O)R^{e e}、-CO₂H、-CO₂R^{e e}、-OC(=O)R^{e e}、-OCO₂R^{e e}、-C(=O)N(R^{f f})₂、-OC(=O)N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=O)R^{e e}、-NR^{f f}CO₂R^{e e}、-NR^{f f}C(=O)N(R^{f f})₂、-C(=NR^{f f})OR^{e e}、-OC(=NR^{f f})R^{e e}、-OC(=NR^{f f})OR^{e e}、-C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-OC(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}SO₂R^{e e}、-SO₂N(R^{f f})₂、-SO₂R^{e e}、-SO₂OR^{e e}、-OSO₂R^{e e}、-S(=O)R^{e e}、-Si(R^{e e})₃、-OSi(R^{e e})₃、-C(=S)N(R^{f f})₂、-C(=O)SR^{e e}、-C(=S)SR^{e e}、-SC(=S)SR^{e e}、-P(=O)(OR^{e e})₂、-P(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(OR^{e e})₂、C₁～6アルキル、C₁～6パーハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、ヘテロC₁～6アルキル、ヘテロC₂～6アルケニル、ヘテロC₂～6アルキニル、C₃～10カルボシクリル、3～10員のヘテロシクリル、C₆～10アリール、5～10員のヘテロアリールから選択されるか、ここで、各々のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個のR^{g g}基で置換されるか、または2個のジェミナルなR^{d d}置換は、連結されて=Oまたは=Sを形成し；ここで、X⁻は、対イオンであり；

R^{e e}の各々の場合は、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6パーハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、ヘテロC₁～6アルキル、ヘテロC₂～6アルケニル、ヘテロC₂～6アルキニル、C₃～10カルボシクリル、C₆～10アリール、3～10員のヘテロシクリル、および3～10員のヘテロアリールから選択され、ここで、各々のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個のR^{g g}基で置換され；

R^{f f}の各々の場合は、独立して、水素、C₁～6アルキル、C₁～6パーハロアルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、ヘテロC₁～6アルキル、ヘテロC₂～6アルケニル、ヘテロC₂～6アルキニル、C₃～10カルボシクリル、3～10員のヘテロシクリル、C₆～10アリールおよび5～10員のヘテロアリールから選択されるか、または2個のR^{f f}基は、連結して、3～10員のヘテロシクリルまたは5～10員のヘテロアリール環を形成し、ここで、各々のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個のR^{g g}基で置換され；ならびに

R^{g g}の各々の場合は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁～6アルキル、-ON(C₁～6アルキル)₂、-N(C

10

20

30

40

50

1～6アルキル) 2、 $-N(C_1\sim 6\text{アルキル})_3 + X^-$ 、 $-NH(C_1\sim 6\text{アルキル})_2 + X^-$ 、 $-NH_2(C_1\sim 6\text{アルキル}) + X^-$ 、 $-NH_3 + X^-$ 、 $-N(OC_1\sim 6\text{アルキル})(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-N(OH)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-SS(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-OCO_2(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim 6\text{アルキル})C(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-NHC(=O)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-OC(=NH)(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-OC(=NH)OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-C(=NH)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH SO_2(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-SO_2OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-OSO_2C_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-SOC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-Si(C_1\sim 6\text{アルキル})_3$ 、 $-OSi(C_1\sim 6\text{アルキル})_3$ 、 $-C(=S)N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $C(=S)NH(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $-C(=S)SC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-SC(=S)SC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-P(=O)(OC_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-P(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(OC_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、 $C_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $C_1\sim 6\text{パーハロアルキル}$ 、 $C_2\sim 6\text{アルケニル}$ 、 $C_2\sim 6\text{アルキニル}$ 、 $\text{ヘテロ}C_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $\text{ヘテロ}C_2\sim 6\text{アルケニル}$ 、 $\text{ヘテロ}C_2\sim 6\text{アルキニル}$ 、 $C_3\sim 10\text{カルボシクリル}$ 、 $C_6\sim 10\text{アリール}$ 、 $3\sim 10\text{員のヘテロシクリル}$ 、 $5\sim 10\text{員のヘテロアリール}$ であるか；または2個のジェミナルなR g g置換は、連結されて=Oまたは=Sを形成し；ここで、 X^- は、対イオンである。

【0314】

用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、フッ素（フルオロ、 $-F$ ）、塩素（クロロ、 $-Cl$ ）、臭素（ブロモ、 $-Br$ ）、またはヨウ素（ヨード、 $-I$ ）を指す。

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」とは、基 $-OH$ を指す。用語「置換されたヒドロキシル」または「置換されたヒドロキシル」とは、拡大解釈により、親分子に直接結合している酸素原子が水素以外の基で置換されたヒドロキシル基であって、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-OP(=O)(N(R^{bb}))_2$ から選択される基を含むものを指し、ここで、 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書において定義されるとおりである。

【0315】

用語「アミノ」とは、基 $-NH_2$ を指す。用語「置換されたアミノ」とは、拡大解釈により、一置換されたアミノ、二置換されたアミノまたは三置換されたアミノを指す。ある態様において、「置換されたアミノ」は、一置換されたアミノまたは二置換されたアミノ基である。

【0316】

用語「一置換されたアミノ」とは、親分子に直接結合している窒素原子が、1個の水素および1個の水素以外の基で置換されたアミノ基であって、 $-NH(R^{bb})$ 、 $-NHC($

=O) R a a、 $-NHCO_2 R a a$ 、 $-NHC(=O)N(R b b)_2$ 、 $-NHC(=NR b b)N(R b b)_2$ 、 $-NH SO_2 R a a$ 、 $-NHP(=O)(OR c c)_2$ および $-NHP(=O)(N(R b b)_2)_2$ から選択される基を含むものを指し、ここで、R a a、R b bおよびR c cは、本明細書において定義されるとおりであり、ここで、基 $-NH(R b b)$ のR b bは、水素ではない。

【0317】

用語「二置換されたアミノ」とは、親分子に直接結合している窒素原子は、2個の水素以外の基で置換されたアミノ基であって、 $-N(R b b)_2$ 、 $-NR b b C(=O) R a a$ 、 $-NR b b CO_2 R a a$ 、 $-NR b b C(=O)N(R b b)_2$ 、 $-NR b b C(=NR b b)N(R b b)_2$ 、 $-NR b b SO_2 R a a$ 、 $-NR b b P(=O)(OR c c)_2$ および $-NR b b P(=O)(N(R b b)_2)_2$ から選択される基を含むものを指し、ここで、R a a、R b b、およびR c cは、本明細書において定義されるとおりであり、ただし、親分子に直接結合している窒素原子が水素で置換されない。

【0318】

用語「三置換されたアミノ」とは、親分子に直接結合している窒素原子が、3個の基で置換されたアミノ基であって、 $-N(R b b)_3$ および $-N(R b b)_3 + X^-$ から選択される基を含むものを指し、ここで、R b bおよび X^- は、本明細書において定義されるとおりである。

【0319】

用語「アシル」とは、一般式 $-C(=O)RX1$ 、 $-C(=O)ORX1$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)RX1$ 、 $-C(=O)SRX1$ 、 $-C(=O)N(RX1)_2$ 、 $-C(=S)RX1$ 、 $-C(=S)N(RX1)_2$ および $-C(=S)S(RX1)$ 、 $-C(=NRX1)RX1$ 、 $-C(=NRX1)ORX1$ 、 $-C(=NRX1)SRX1$ および $-C(=NRX1)N(RX1)_2$ を有する基であって、ここでRX1が、水素；ハロゲン；置換されたまたは非置換のヒドロキシル；置換されたまたは非置換のチオール；置換されたまたは非置換のアミノ；置換されたまたは非置換のアシル、環式または非環式の置換されたまたは非置換の分枝状または非分枝状の脂肪族；環式または非環式の置換されたまたは非置換の、分枝状または非分枝状のヘテロ脂肪族；環式または非環式の、置換されたまたは非置換の分枝状または非分枝状のアルキル；環式または非環式の置換されたまたは非置換の分枝状または非分枝状のアルケニル；置換されたまたは非置換のアルキニル；置換されたまたは非置換のアリール、置換されたまたは非置換のヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノーまたはジー脂肪族アミノ、モノーまたはジーヘテロ脂肪族アミノ、モノーまたはジールキルアミノ、モノーまたはジーヘテロアルキルアミノ、モノーまたはジールキルアミノ、または、モノーまたはジーヘテロアリールアミノであるか；あるいは2個のRX1基が、一緒になって5～6員のヘテロ環式環を形成するものを指す。例示的なアシル基として、アルデヒド($-CHO$)、カルボン酸($-CO_2H$)、ケトン、アシルハライド、エステル、アミド、イミン、炭酸、カルバミン酸およびウレアが挙げられる。アシル置換基として、これらに限定されないが、本明細書において記載され置換基のうちの任意のものであって、安定な部分の形成をもたらすものが挙げられる(例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキシ、イミノ、チオオキシ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなど；これらの各々は、さらに置換されていても、置換されていなくともよい)。

【0320】

用語「カルボニル」とは、親分子に直接結合している炭素が sp^2 混成(hybridize)されており、かつ酸素、窒素または硫黄原子で置換されている基、例えばケトン ($-C(=O)R^{aa}$)、カルボン酸 ($-CO_2H$)、アルデヒド ($-CHO$)、エステル ($-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$)、アミド ($-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$)、およびイミン ($-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$)、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$) から選択される基を指し、ここで、 R^{aa} および R^{bb} は、本明細書において定義されるとおりである。

【0321】

用語「オキソ」とは、基=Oを指し、用語「チオオキソ」とは、基=Sを指す。

【0322】

窒素原子は、原子価が許容する限り、置換されていても非置換であってもよく、一級、二級、三級および四級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基は、これらに限定されないが、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ パーハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 14$ 員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリールおよび $5 \sim 14$ 員のヘテロアリールを含み、または、N原子に結合している2つの R^{cc} 基は、連結されて、 $3 \sim 14$ 員のヘテロシクリルまたは $5 \sim 14$ 員のヘテロアリール環を形成し、ここで、各々のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で置換され、ここで、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、上で定義されるとおりである。

【0323】

ある態様において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基である（本明細書においてはまた、「ヒドロキシル保護基」としても言及される）。酸素保護基として、これらに限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ および $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ が挙げられ、ここで、 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書において定義されるとおりである。酸素保護基は、当該分野において周知であり、本明細書において参考として援用される Protecting Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene および P. G. M. Wuts、第3版、John Wiley & Sons (1999年) において詳細に記載されるものを含む。

【0324】

ある態様において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基である（本明細書においてはまた、「ヒドロキシル保護基」としても言及される）。酸素保護基として、これらに限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)$

10

20

30

40

50

(ORCC)₂ および $P(=O)(N(R^b b)_2)_2$ が挙げられ、ここで、 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書において定義されるとおりである。酸素保護基は、当該分野において周知であり、本明細書において参考として援用される Protecting Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene および P. G. M. Wuts、第3版、John Wiley & Sons (1999年) において詳細に記載されるものを含む。

【0325】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電気的中性を維持するために正に荷電した基と関連する、負に荷電した基である。アニオン性対イオンは、一価であってもよい（すなわち、1の形式負電荷を含む）。アニオン性対イオンはまた、多価（すなわち、1つより多くの形式負電荷を含む）、例えば二価または三価であってもよい。例示的な対イオンとして、ハライドイオン（例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HCO_3^- 、 HSO_4^- 、スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸など）、カルボン酸イオン（例えば、酢酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸、グルコン酸など）、 BF_4^- 、 PF_4^- 、 PF_6^- 、 AsF_6^- 、 SbF_6^- 、 $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$ 、 $B(C_6F_5)_4^-$ 、 BPh_4^- 、 $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ 、およびカルボランアニオン（例えば、 $CB_{11}H_{12}^-$ または $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$ ）が挙げられる。多価であり得る例示的な対イオンとして、 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $B_4O_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $S_2O_3^{2-}$ 、カルボン酸アニオン（例えば、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、グルコン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、サリチル酸、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸など）、およびカルボランが挙げられる。

【0326】

本明細書において用いられる場合、句「少なくとも1つの場合」の使用は、1、2、3、4、またはそれより多くの場合を指すが、また、範囲、例えば、1~4、1~3、1~2、2~4、2~3、または3~4の場合（境界を含む）を包含する。

【0327】

「非水素基」とは、特定の変数について定義される任意の基であって、水素ではないものを指す。

【0328】

用語「多糖」とは、炭水化物もしくは単糖単位、またはこれらの誘導体（例えば、架橋可能な官能基を含むように修飾された単糖）の長鎖からなるポリマーを指す。例示的な多糖として、これらに限定されないが、グリカン、グルカン、デンプン、グリコーゲン、アラビノキシラン、セルロース、ヘミセルロース、キチン、ペクチン、デキストラン、プルラン、クリソラミナリン、カードラン、ラミナリン、レンチナン、リケニン、プレウラン(plouran)、サイモサン、グリコサミノグリカン、デキストラン、ヒアルロン酸、キトサンおよびコンドロイチンが挙げられる。多糖の単糖モノマーは、典型的には、グリコシド結合により連結される。多糖は、加水分解されて、オリゴ糖、二糖および／または単糖を形成することができる。用語「炭水化物」または「糖」とは、多価アルコールのアルデヒドまたはケトン誘導体を指す。単糖は、より小さい炭水化物に加水分解されることができないという点において、最も単純な炭水化物である。殆どの単糖は、一般式 $C_yH_{2y}O_y$ （例えば、 $C_6H_{12}O_6$ （グルコースなどの六単糖））により代表され得、ここで、 y は、3と等しいか3より大きな整数である。上記の一般式により表すことができない特定の多価アルコールはまた、単糖とみなすことができる。例えば、デオキシリボースは、式 $C_5H_{10}O_4$ のものであり、単糖である。単糖は、通常、5個または6個の炭素原子からなり、それぞれ、五単糖および六単糖として言及される。単糖がアルデヒドを含む場合、それは、アルドースとして言及される；ならびに、それがケトンを含む場合、それはケト

ースとして言及される。単糖はまた、アルドースまたはケトースの形態における3、4、または7個の炭素原子からなってもよく、それぞれ、三単糖、四単糖および七単糖として言及される。グリセルアルデヒドおよびジヒドロキシアセトン、それぞれ、アルドトリオースおよびケトトリオース糖であるとみなされる。アルドトリオース糖の例として、エリトロースおよびトレオースが挙げられる；ならびにケトトリオース糖として、エリトルロースが挙げられる。アルドペントース糖として、リボース、アラビノース、キシロースおよびリキソースが挙げられる；ならびにケトペントース糖として、リブロース、アラブロース(arabulose)、キシロースおよびリキスロースが挙げられる。アルドヘキソース糖の例として、グルコース（例えば、デキストロース）、マンノース、ガラクトース、アロース、アルトロース、タロース、グロースおよびイドース；ならびにケトヘキソース糖として、フルクトース、プシコース、ソルボースおよびタガトースが挙げられる。ケトヘプトース糖として、セドヘプツロースが挙げられる。ヒドロキシル基（ $-OH$ ）を含む単糖の各々の炭素原子は、第1のおよび最後の炭素を例外として、不斉であり、炭素原子を、2つの可能な立体配置（RまたはS）を有する立体中心とする。この不斉性に起因して、任意の所与の単糖式について、多数の異性体が存在し得る。例えばアルドヘキソースであるD-グルコースは、式 $C_6H_{12}O_6$ を有し、このうち、その6個の炭素原子のうちの2個を除く全てが不斉であり、D-グルコースを、16個の（すなわち2⁴個）の可能な立体異性体のうちの1つにしている。DまたはLの割り当ては、カルボニル基から最も遠い不斉炭素の配向に従って行われる：標準的なフィッシャー投影法において、ヒドロキシル基が右側にある場合、分子はD糖であり、そうでなければ、それはL糖である。直鎖単糖のアルデヒドまたはケトン基は、異なる炭素原子上で、ヒドロキシル基と可逆的に反応して、ヘミアセタールまたはヘミケタールを形成し、2個の炭素原子の間で酸素架橋を有するヘテロ環式環を形成するであろう。5個および6個の原子を有する環は、それぞれフラノースおよびピラノースの形態と呼ばれ、直鎖形態との平衡において存在する。直鎖形態から環式形態への変換の間に、アノマー炭素と呼ばれるカルボニル酸素を含む炭素原子は、2つの可能な立体配置を有する不斉中心となる：酸素原子は、環の水平面の上または下の位置を取ることができる。生じる可能な一対の立体異性体は、アノマーと呼ばれる。αアノマーにおいて、アノマー炭素上の $-OH$ 置換基は、環の $-CH_2OH$ 側の分枝とは反対側（トランス）に存在する。 $-CH_2OH$ 置換基およびアノマーのヒドロキシルが環の水平面の同じ側（シス）にある代替的な形態は、βアノマーと呼ばれる。用語、炭水化物はまた、本明細書において記載される炭水化物の他の天然またはご末井の立体異性体を含む。

【0329】

これらのおよび他の例示的な置換基は、詳細な説明、例および請求の範囲においてより詳細に記載される。本発明は、上の置換基の例示的なリストにより限定されることを決して意図しない。

【0330】

他の定義

動物：用語、動物とは、本明細書において用いられる場合、例えば哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類および魚類を含むヒトならびに非ヒト動物を指す。好ましくは、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、霊長類またはブタ）である。非ヒト動物は、トランスジェニック動物であってよい。

【0331】

約(approximately)または約(about)：本明細書において用いられる場合、数を参照する用語「約(approximately)」または「約(about)」は、他に記述されるか文脈から明らかでない限り（そのような数が、可能な値の0%より低いか100%より高くなる場合を除いて）、一般に、いずれかの向き（より高いかより低い）において、その数の5%、10%、15%または20%の範囲内に該当する数を含むものとして理解される。

【0332】

生体適合性：本明細書において用いられる場合、用語「生体適合性」とは、細胞にとって

毒性でない物質を指す。いくつかの態様において、物質は、その細胞へのin vivoでの添加が炎症および／または他の有害効果をin vivoで引き起こさない場合に、「生体適合性」であるとみなされる。いくつかの態様において、物質は、その細胞へのin vitroまたはin vivoでの添加が約50%、約45%、約40%、約35%、約30%、約25%、約20%、約15%、約10%、約5%と等しいか、または約5%より少ない細胞死をもたらす場合に、「生体適合性」であるとみなされる。

【0333】

生分解性：本明細書において用いられる場合、用語「生分解性」とは、生理学的条件下において分解する物質を指す。いくつかの態様において、生分解性の物質とは、細胞の機構により分解される物質である。いくつかの態様において、生分解性の物質とは、化学的プロセスにより分解される物質である。

10

【0334】

光学的に透明：本明細書において用いられる場合、用語「光学的に透明」とは、光が殆どまたは全く吸収または反射されずに通過する物質を指す。いくつかの態様において、光学的に透明とは、光が全く吸収または反射されずに通過する物質を指す。いくつかの態様において、光学的に透明とは、光が殆ど吸収または反射されずに通過する物質を指す。いくつかの態様において、光学的に透明な物質は、実質的に透明である。いくつかの態様において、光学的に透明な物質は、透明である。

【0335】

有効量：一般的に、活性剤の「有効量」とは、所望される生物学的応答を引き起こすために十分な量を指す。当業者により理解されるであろうが、本発明の化合物の有効量は、所望される生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態学、処置されている疾患、投与の様式、および患者などの要因に依存して変化し得る。感染を処置するために用いられる化合物の有効量は、感染の原因である生物を死滅させるかまたはその増殖を妨げる量である。

20

【0336】

In vitro：本明細書において用いられる場合、用語「in vitro」とは、生物（例えば動物、植物および／または微生物）中ではなく、人工環境において、例えば試験管または反応器中で、細胞培養などにおいて起きるイベントを指す。

【0337】

In vivo：本明細書において用いられる場合、用語「in vivo」とは、生物（例えば動物、植物および／または微生物）中で起きるイベントを指す。

30

【0338】

～を罹患する(suffering from)：疾患、障害および／または状態を「罹患する」個体は、疾患、障害および／または状態を診断されているか、またはこれらの1つ以上の症状を示す。

【0339】

処置する(treating)：本明細書において用いられる場合、用語「処置する」とは、特定の疾患、障害および／または状態を、部分的にまたは完全に、軽減する(alleviating)、寛解する(ameliorating)、緩和する(relieving)、その発症を遅延させる、その進行を阻害する、その重篤度を軽減する、および／またはその1つ以上の症状または特徴の発生を減少させることを指す。例えば、微生物感染を「処置する」とは、微生物の生存、増殖、および／または拡散を阻害することを指し得る。処置は、疾患、障害および／または状態に関連する病態を発症するリスクを減少させることを目的として、当該疾患、障害および／または状態の徴候を示さない対象に、および／または当該疾患、障害および／または状態の早期の徴候を示す対象に、投与してもよい。いくつかの態様において、処置は、本発明のワクチンナノキャリアの対象への送達を含む。

40

【0340】

治療剤：本明細書において「薬物」としてもまた言及され、疾患、障害、または対象にとって有害な他の臨床的に認識される状態を処置するために、または予防を目的として、対象に投与される剤であって、疾患、障害または状態を処置または予防するために、身体に

50

対して臨床的に重要な効果を有するものを指す。治療剤として、限定することなく、以下において列記される剤が挙げられる：米国薬局方（USP）、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics、第10版、McGraw Hill（2001年）；Katzung, B.（編）Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton & Lange；第8版（2000年9月21日）；Physician's Desk Reference（Thomson Publishing）、および／またはThe Merck Manual of Diagnosis and Therapy、第17版（1999年）または第18版（2006年）、その出版の後に、Mark H. Beers and Robert Berkow（編）、Merck Publishing Group、または動物の場合においては、The Merck Veterinary Manual、第9版、Kahn, C. A.（編）、Merck Publishing Group（2005年）。

【0341】

診断剤：本明細書において用いられる場合、用語「診断剤」とは、疾患、障害または状態の診断を補助するために対象に投与される剤を指す。いくつかの態様において、診断剤は、病態プロセスを定義し、および／またはその局在を特徴づけるために用いられる。診断剤として、X線造影剤、放射活性同位体および色素が挙げられる。

【0342】

界面活性剤：本明細書において用いられる場合、用語「界面活性剤」とは、水と有機溶媒との間の界面、水／空気の界面、または有機溶媒／空気の界面などの、2つの混和不可能な相の間の界面に優先的に吸収される任意の剤を指す。界面活性剤は、通常、親水性部分と疎水性部分とを有する。界面活性剤はまた、生体膜、例えば鼓膜を越えての治療剤または診断剤の流動を促進することができる。

【0343】

テルペン：本明細書において用いられる場合、用語「テルペン」とは、例えば生合成により誘導されるか、またはイソプレンの単位（五炭素単位）から誘導されると考えられる、任意の剤を指す。例えば、テルペンのイソペン単位は、一緒に連結されて直鎖を形成してもよく、またはそれらは、環を形成するように配置されてもよい。典型的には、本明細書において開示されるテルペンは、生体膜、例えば鼓膜を越えての治療剤または診断剤の流動を促進する。テルペンは、天然に由来するものであっても、合成により調製してもよい。

【0344】

用語「組成物」と「処方物」とは、交換可能に用いられる。

【0345】

例

本明細書において記載される本発明が、より完全に理解され得るために、以下の例を記載する。本願において記載される例は、本明細書において提供される化合物、医薬組成物および方法を説明するために提供され、決してそれらの範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0346】

材料および方法

方法および設計：実験は、ポリマーマトリクスおよびCPEの組み込みのTM透過性およびOM治療率に対する効果を比較する。ex vivoでの実験について、各々の処方物について4の試料サイズを選択し、これは、ノンパラメトリックフリードマン検定（バージョン7.0、nQuery Advisor、Statistical Solutions、Saugus、MA）を用いる検出力分析に基づいて、流動における50%の差異を検出する80%の検出力（power）を提供する。in vivoでの実験については、8～10の試料サイズを用い、これは、先の刊行物により支持された（Pelton et al., Antimicrob. Agents Chemother. 44, 654-657（2000））。正と負との効力の結果の間の比較は、フィッシャー直接検定を用いて評価した。統計学的分析は、SASソフトウェア（バージョン9.2、SAS Institute、Cary、NC）を用いて行った。第I種の過誤を制御するために、多重比較のために適切なBonferroni-Sidak調整による両側（two-tailed） $p < 0.05$ を統計学的優位とみなした。ex vivoでの実験の間、収集したTM上での微生物の増殖のために、48時間後にデータ収集を停止した：一方

10

20

30

40

50

、in vivoでの実験の間は、OMが除去されるかまたは動物に安楽死を必要とする重篤な疾病を引き起こすので、7日後にデータ収集を停止した。in vivoでの実験は、盲検であった。全ての実験を無作為化した。

【0347】

材料：2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン (COP)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、n-ブタノール、ジエチルエーテル、酢酸、無水ジクロロメタン、無水テトラヒドロフランは、Sigma-Aldrich Company (St. Louis, MO) から受領したまま、Kolliphor (登録商標) P 407マイクロプリル (microprilled) (ポロキサマー407) はBASF (Florham Park, NJ) から受領したまま用いた。。

10

【0348】

動物の維持：体重500～650gの健常な成体のオスのチンチラを、Ryerson Chinchilla Ranch (Plymouth, OH) から購入し、施設により、および国家により承認されたプロトコルに従って世話をを行った。実験は、ボストン小児病院、ボストン大学医療センター、およびマサチューセッツ眼科耳鼻科病院 (Massachusetts Eye and Ear Infirmary) の動物使用指針に従って行い、各施設の動物実験委員会により承認された。

【0349】

ハイドロゲル形成：P407-PBPハイドロゲル処方物は、粉末化ポリマーを水溶液に添加することにより作製した。より良好な溶解度を可能にするために、低温室中での単純な溶解により、多様なP407-PBP重量パーセンテージ (10%～18%) のゲルを調製することができる。

20

【0350】

ゲル化時間：シンチレーションバイアル中のハイドロゲル処方物を、37℃に保った水槽中に連続的に攪拌しながら (200 rpm) 浸漬した。浸漬の後、スタラーバーが回転を停止するために必要とした時間を、ゲル化時間として記録した。

【0351】

ゲル化温度：ゲル化温度は、リニア振動剪断レオロジー測定 (100 rads^{-1} 、1%歪み、1 $^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$) を用いて定量した。ゲル化温度は、貯蔵弾性率 (G') が損失弾性率 (G'') よりも高くなる温度とした。0℃から体温より高くまでの範囲の温度にわたる G' および G'' の変化を機械的特性の変化を反映させるために記録した。

30

【0352】

In vitro放出研究：各処方物からのシプロフロキサシンの放出を、拡散系を用いて測定した。Transwell (登録商標) メンブレンインサート (孔サイズ0.4 μm 、面積1.1 cm^2 ; Costar, Cambridge, MA) および24ウェルの培養プレートを、それぞれドナーおよびアクセプターチャンバーとして使用した。200 μL の各処方物を、予温したフィルターインサート上に直接ピペティングして、固体ハイドロゲルを得た。形成されたゲルを有するフィルターインサート (ドナーコンパートメント) を、予温したリン酸緩衝化食塩水 (PBS) を満たしたウェル (アクセプターコンパートメント) 中に懸濁して、プレートを、次いで、37℃のオープン中でインキュベートした。各時点において (0.5、1、2、6、12、24、48 h)、培地を受け取ったPBSの1 mLのアリコートをサンプリングして、インサートを順次フレッシュなPBSを含む新たなウェル中に移した。アリコートを70:30のアセトニトリル/PBS中に懸濁し、完全な薬物溶解を確実にした。試料のアリコートを、HPLCによりクロマトグラフィーにより分析し、シプロフロキサシン濃度 ($\lambda = 275 \text{ nm}$) を決定した。シプロフロキサシン測定およびHPLC 条件についてのさらなる詳細は、参考文献 (8) において見出すことができる。実験は、4つ組で行った。

40

【0353】

Ex vivo 浸透実験：健常なチンチラから採取した耳骨胞を用いて、シプロフロキサシンのTM横断浸透率を決定した。全処方物は、37℃に保ちTM上に沈着させた骨胞中に適用した。適用した容積は、200 μL であり、これは、2 mgのシプロフロキサシンと解釈

50

される。TMを越えての受容チャンバー中へのシプロフロキサシンの浸透は、HPLCを用いて定量した。TMの採取、TMの電気抵抗測定、およびex vivo浸透実験の構造についての詳細な情報は、参考文献（8）において見出すことができる。

【0354】

細胞傷害性分析：細胞生存率は、ミトコンドリア代謝活性のアッセイ、CellTiter 96（登録商標）Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay（Promega Corp.）を用いて評価し、これは、テトラゾリウム化合物〔3-（4，5-ジメチル-2-イル）-5-（3-カルボキシメトキシフェニル）-2-（4-スルホフェニル）-2H-テトラゾリウム、分子内塩；MTS〕および電子カップリング試薬（フェナジンエトサルフェート；PES）を用いる。培養の第1日および第3日において、ヒト皮膚線維芽細胞（hFB）、PC12、および正常成人ヒト初代上皮角化細胞（ATCC）を、CellTiter 96（登録商標）Aqueous One Solutionと共に、120分間にわたり37℃でインキュベートした。培養培地の490nmにおける吸光度を、96ウェルプレートリーダーで速やかに記録した。490nmにおける吸光度により測定されたホルマザン生成物（テトラゾールから変換されたもの）の量は、培養中の細胞代謝活性に対して直接比例する。対照として、24ウェルプレート上での平面培養を用いた。各々の群について、n=4である。細胞生存率は、LIVE/DEAD（登録商標）生存率／細胞傷害性キット（Molecular Probes, Invitrogen）を用いて確認した。細胞を、それぞれ生細胞および死細胞を標識するために、1μMカルセイン-AMおよび2μMのエチジウムホモダイマー-1（EthD-1）と共に30分間にわたり37℃で、インキュベートした。細胞生存率は、生細胞／（生細胞＋死細胞）×100として計算した。

【0355】

病理組織学：処方物を、生きている健康な／OMのチンチラの外耳道に投与した。7日後、他に記載されるとおり（8）、それらを安楽死させた。安楽死の後で、ボストン小児病院における病理学部門（診療毎報酬（fee for service））により、標準的な技術を用いてTMを切除し、10%中性緩衝化ホルマリン中で一晚固定し、次いで脱灰し、パラフィン中に包埋し、薄片を作製し（5μm厚）、ヘマトキシリン-エオジンで染色した。全ての染色標本を、光学顕微鏡下において評価した（Olympus FSX-100）。

【0356】

音響脳幹応答（ABR）測定：ABR実験は、National Instruments（Austin, TX）のソフトウェア（Lab View）およびハードウェアを中心として構築した、カスタム設計された刺激発生および測定システム

を行った。ABRに関する詳細な情報は、参考文献（8）において見出すことができる。

【0357】

NTHi OMモデルおよび薬物動態：全ての手順および操作は、承認されたIACUCプロトコルに従って、ボストン大学医療センターにおいて、筋肉内で投与されたケタミンとキシラジンとの混合物を含む鎮静鎮痛剤を用いて行った。細菌接種の24時間前に、頭部血腔（cephalic sinus）を通して、基線の血漿試料を得た。中間対数期（mid-log phase）までのNTHiの単離物を、HBSS中で希釈し、100μL中の約25～75cfuを、無菌条件下において各々の中耳骨胞中に直接接種した。耳骨胞中の液体の存在および鼓膜の膨隆、紅斑を含む感染の徴候を決定するために、日毎の鼓膜聴力検査および耳顕微鏡検査を行い、写真を取得した。異常が同定された場合、中耳腔を、先に記載されるように、48～72時間後に評価した（Sabharwal et al., Infect. Immun. 77, 1121-1127 (2009)を参照）。アルギン酸カルシウムのスワブを用いて中耳の直接培養物を得て、すぐに血液寒天培地上にストリークした。空のツベルクリンシリンジに連結した22ゲージの血管カテーテルを用いて中耳液を得、10～20μLの中耳液を、HBSS中で1：10に希釈して、3回の連続的な10倍希釈液を調製した。100マイクロリットルの各希釈液を、血液寒天状に播種した。この連続希釈を用いての中耳液中の生物の検出の下限は、100cfu・mL⁻¹であった。中耳培養物が無菌となるまで、1～2日毎に直接的および関節的な耳検査を行った。全身の薬物レベルを決定するために、実験の間に連続血漿試料を得た。

【0358】

統計学的分析：正規分布したデータを、平均値および標準偏差により記載し、独立スチューデントt検定により比較した。そうでない場合は、データは、中央値±四分位値として表した。全てのデータ分析は、Origin 8ソフトウェアを用いて行った。

【0359】

方法および結果

無傷のチンチラTMの単離。

チンチラの鼓膜のサイズ、中耳の構造および聴覚範囲は、ヒトのものと緊密に類似する。鼓膜（TM）を越えての流動を研究するための再現可能なex vivoでの方法は、確立されている。TMを、骨質の鼓室環がまだ付着したまま無傷で取り除いた。それらの完全性は、上のドナー溶液および以下のレシピエント溶液を含む12ウェルプレート中でTMが水平に配置されたセットアップにおいて、それらの電気抵抗（ $RA \geq 18 \text{ k}\Omega \cdot \text{cm}^2$ として示される）を測定することにより評価した、TMを変形または破裂させるであろう慣用的な拡散細胞の代わりに同じセットアップを用いて、薬物流動を測定した。皮膚試料は、TMよりも良好でない再現性を有し、動物の使用を最小化するためにスクリーニングのツールとしてのみ用いた。

【0360】

鼓膜を越えての抗生物質の送達。

鼓膜を越えての抗生物質シプロフロキサシンの送達のために、合成フルオロキノロン抗生物質を選択した。なぜならば、莢膜非保有Haemophilus influenzae (NTHi) およびStreptococcus pneumoniae (SP) に対するその既知の活性、その低い分子量および中程度の親油性のためである。

【0361】

CPEは、無傷のTMを越えての薬物流動を増強する。

ドデシル硫酸ナトリウム（SDS；アニオン性界面活性剤）およびリモネン（単環式テルペン）を、経皮薬物送達におけるそれらの使用、およびそれらの有利な増強／刺激比に基づいて、化学的浸透促進剤（CPE）として選択した。〔28〕ブピバカイン、アミノアミド局所麻酔剤を、OMに関連する耳痛症に対するその潜在的な臨床上の利益のために、およびアミノエステル麻酔剤（例えばテトラカイン）はCPEとして作用することから、いくつかの処方物中に組み込んだ。〔15〕CPEの不在下において、37℃でのチンチラTMを越えてのシプロフロキサシン浸透は、12時間まで検出不可能であった。24時間において、109 μg（2mgの総シプロフロキサシンのうち）、または出発薬物ローディングのうちの5.5%が、TMを浸透した；48時間において、364 μg（18%）がTMを浸透した。リモネンの添加は薬物浸透を加速させた；わずか1～2時間において、受容バッファー中でシプロフロキサシンが検出された。48時間における、2～3倍の濃度依存的なシプロフロキサシン移動の増大もまた達成された。3つのCPEの全ての一緒の使用（1%SDS、0.5%ブピバカインおよび2%リモネン；3CPEと呼ばれる）により、シプロフロキサシン浸透は、さらに増強された。

【0362】

TMにおけるハイドロゲル。

ハイドロゲル成分、ポロキサマー407（P407）は、薬物-CPEの組み合わせを、実験の期間にわたりTMにおいて決まった場所に保持するために役立った。薬物をロードした18%P407処方物は、37℃でチンチラTM上に沈着させた場合に、軟性の透明なゲルを形成した。ハイドロゲルマトリクスは、鼓膜を越えたシプロフロキサシンの移動を遅延させた（図3）。3CPEの添加は、6時間後には3 μg、12時間後には14 μgのシプロフロキサシンがTMを越えるように、流動を増大した（が、ゲルなしでのシプロフロキサシン+CPEのレベルまでではない）（図3）。この増大は全ての時点において観察され、3CPEは、120時間においてTMを越えるシプロフロキサシンの量をほぼ二倍した（812 μg対441 μg）3CPEを含む18%P407中のシプロフロキサシンの処方物は、以下において標準処方物と称される。

【0363】

生体適合性。

In vivoでは、シプロフロキサシンをロードした3CPEを含まないゲルに7日間にわたり暴露されたTMは、温和に浮腫を有したが、炎症は伴わなかった（図2）。シプロフロキサシンをロードした3CPEを含むゲルに暴露された組織においては、わずかにより顕著な浮腫を観察したが、やはり、反応は良性であった。対照的に、7日間の未処置のH. Influenzae感染の後で抽出したTMは、約5倍の厚みがあり、顕著な好中球性炎症性応答を示した。

【0364】

聴覚脳幹応答（ABR）の測定。

薬物-CPE-ハイドロゲルは、聴覚の閾値に影響をおよぼしたり聴覚毒性であるべきではない。ゲル-増強剤処方物の適用の後でのABRの閾値は、適用前の測定値と類似した（図4）。

【0365】

OMのチンチラモデル。

感染性接種を、TMの外傷を通した感染のための開いた門が存在しないように、およびTMを越えての薬物流動が接種自体により影響を受けないように、上部胞(superior bullae)を通して中耳に入れる。この様式においてS. pneumoniae (SP) および荚膜非保有H. influenzae (NTHi) で処置された動物のうちの100%が、OMを発症する。NTHiの単一の株による研究において、OMは、標準処方物で処置された動物のうちの約50%において消散した（未処置の動物については20%）。シプロフロキサシンは、血液中においては検出不可能であった。

【0366】

相対的に低い治癒率は、in vivoでの不適当な薬物流動を反映しやすく、以下の要因がその原因であり得る：1) 不適切な薬物のローディングおよび／またはCPEのローディング。2) ゲルの低い機械的特性。27℃において、CPEの組み換えが、貯蔵弾性率が損失弾性率よりも高くないように、すなわち、ゲル化が起きないように、P407溶液の相転移を変化させた（図5）。一方、ゲル化はなお、37℃においてなお起こり、これらのデータは、ゲル化が機械的に協力ではないことを示す。この観点は、聴覚道(auditory canal)中でP407ベースのゲルが拡散したという耳鏡検査における知見と一致する；生体接着の不在は、別の可能な原因である。別の問題は、ゲル化に約20秒かかることである。このことは、麻酔された動物においては適当であり得るが、活発な幼児においては適当ではない。

【0367】

P407-PPEポリマーの合成

2-クロロ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン (COP) とブタノールとの縮合反応により、疎水性モノマー、2-ブトキシ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン (BP) を調製し、次いで、減圧蒸留により、精製し、プロトン-リン(proton and phosphorous) NMR分光分析により分析した。疎水性P407-PPEポリマー (PBP-P407-PBP) は、P407を有するBPの開環重合 (ROP) により、有機分子触媒、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) の存在下において、-20℃で合成した。反応の完了 (NMR分光分析により確認される完全なモノマーの消費) の後で、ジクロロメタン (DCM) 中の過剰量の酢酸を反応混合物に添加し、反応をクエンチした。生成物を、エーテル (3倍) 中への沈殿により精製し、真空下において白色粉末に乾燥させた。プロトン-リンNMR分光分析、フーリエ変換赤外分光法 (FTIR)、およびゲル浸透クロマトグラフィーを用いてポリマーを特徴づけ、その純度を確認した。生成物であるPBP-P407-PBPおよび出発材料であるP407のFTIR分光法を、図9において比較した。ゲル浸透クロマトグラフィーにより、コポリマーの分子量を30.2 kDaとして測定した。

【0368】

P407-PPEポリマーの合成。

【0369】

n-ブチル（図11A）またはs-ブチル側基（図11B）を有するペンタブロックコポリマーP407-ポリブチルホスホエステルを、有機分子触媒、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）の存在下における-20℃での開環重合（ROP）を介して合成した。沈殿による精製の後で、フーリエ変換赤外分光法（FTIR、図11A～11B）は、それぞれポリブチルホスホエステル（PBP）部分中のO=P-OおよびP-Oの伸縮の特徴である1650および1050 cm⁻¹付近においてピークを示した（Lin-Vienら、The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules（Academic Press, New York）（1991年））。いずれも、ROP生成物のスペクトル中に存在するが、反応物であるP407のスペクトル中には存在せず、このことは、PPEブロックの添加の成功を示す。ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC、表S1）により示される増大した分子量は、P407が、n-ブチルPBPまたはs-ブチルPBPブロックにより化学修飾されたものであり、物理学的な混合物ではなかったことを示す。核磁気共鳴（NMR）により測定される数平均分子量（M_n）は、化学的式から計算されるものと一致する（表S1）。GPCにより測定されるM_nは、NMRを用いて測定されたものよりも約30%高かった；この矛盾は、文献においてよく考証されている（Wong et al., ACS Macro Lett. 1, 1266-1269（2012））。合成スキームにおいて、室温以下におけるゲル化を回避するために、およびハイドロゲルの分解を促進するために、同程度の重合（DP）を目標とした。PPEブロックの実際のDPは、NMRを用いて5であるものと決定した（図12A）。図12Aは、ペンタブロックコポリマーの核磁気共鳴（NMR）を表す。DPは、0.90 ppm（モノマー側鎖）および1.14 ppm（P407骨格）におけるピーク面積の比を用いて計算した。以下のポリマーのリスト中の斜体の水素に対応するピークについての化学シフト（δ、ppmにおけるもの）を、以下に提供する。t/m/broadは、ピークの形状を示す（すなわち、三連、多重、広域）。CDCl₃は、溶媒であった。n-ブチル基を有するP407-PBPについて、¹H NMR（CDCl₃, ppm）：δ 0.90-0.96（t, 3H, CH₂CH₂CH₂CH₃）, 1.14（m, 3H, CH₂CH（CH₃）O）, 1.36-1.46（m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃）, 1.62-1.72（m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃）, 3.36-3.42（m, CH₂CH（CH₃）O）, 3.48-3.58（m, 2H, CH₂CH（CH₃）O）, 3.65（m, 4H, OCH₂CH₂O）, 4.04-4.14（m, 2H, PCH₂CH₂CH₂CH₃）, 4.16-4.30（broad, 4H, POCH₂CH₂O）。s-ブチル基を有するP407-PBPについて、¹H NMR（CDCl₃, ppm）：δ 0.90-0.96（t, 3H, CH₃CHCH₂CH₃）, 1.13（m, 3H, CH₂CH（CH₃）O）, 1.30-1.34（b, 3H, CH₃CHCH₂CH₃）, 1.55-1.73（m, 2H, CH₃CHCH₂CH₃）, 3.35-3.42（m, CH₂CH（CH₃）O）, 3.48-3.58（m, 2H, CH₂CH（CH₃）O）, 3.65（m, 4H, OCH₂CH₂O）, 4.11-4.19（m, 1H, CH₃CHCH₂CH₃）, 4.19-4.35（broad, 4H, POCH₂CH₂O）。より小さなDP、例えばDP=2.5は、高いゲル化温度および低い剪断応力をもたらした（図12B）。その後の研究においては、n-ブチル基を有し、DPが5であるP407-PBPを用いた。なぜならば、それは、s-ブチル基を用いて作製されたものよりも低い温度で、およびより大きな剪断モジュラスで、ゲル化したからである（図12B）。

【表1】

表S1. GPCおよびNMRにより測定された分子量、ならびにP407、およびn-またはs-ブチル基を有するペンタブロックコポリマーP407-PBPの他分散性指数。

	P407	P407-PBP n-ブチル DP=5	P407-PBP s-ブチル DP=5	P407-PBP s-ブチル DP=2.5
重量平均分子量、M _w （kDa）	18.0	23.7	23.5	21.2
数平均分子量、M _n （kDa）	15.1	19.1	18.6	17.3
NMRを用いて計算されたM _n （kDa）	n.a.	13.9	13.9	13.4
多分散性指数、M _w /M _n	1.2	1.2	1.3	1.2

【0370】

P407-PPEポリマーのゲル特性

逆熱ゲル化を示す市販のP407の18%水溶液（すなわち、18% [P407]）は、先には、抗生物質シプロフロキサシンをCPEと共にTMに送達するビヒクルであった（8）。18% [P407] について、貯蔵（ G' ）および損失（ G'' ）モジュラス（ 100 rad/s 、1%歪み、 $1^\circ \text{C min}^{-1}$ におけるリニア振動剪断レオロジーにより測定される）は、室温において約1 kPaであった；それは、粘性の液体として挙動した。 G' および G'' は、 27°C より上の温度において急激な増大を示し、それぞれ約6 kPaおよび4 kPaにおいてプラトーに達し（図13A）、固体様挙動を示した。しかし、3CPEをP407溶液に所望される（TMを越えての浸透を増強するために先に用いられた（8））濃度で添加した場合、処方物の貯蔵および損失モジュラスは、 $20 \sim 40^\circ \text{C}$ の温度範囲にわたり2 kPa未満であり（図13B）、すなわち、材料は、3CPEの存在下においてゲルを形成しなかった。

10

【0371】

P407-PBPは、修飾していないP407よりも早いゲル化の動態を有した。ゾルーゲル転移は、Cip-3CPE-18% [P407-PBP] を 37°C で水槽中に浸漬した約7秒後に起きたが、Cip-3CPE-18% [P407] は、48秒間にわたり溶液であり続けた。Cip-18% [P407] およびCip-18% [P407-PBP]（3CPEの不在下における）は、同一のゲル化の動態を示した。

【0372】

P407-PBPのゲル化は、3CPEの包含により妨げられなかった。リニア振動剪断レオロジー測定（ 100 rad/s 、1%歪み、 $1^\circ \text{C min}^{-1}$ ）は、Cip-18% [P407-PBP] の貯蔵（ G' ）および損失（ G'' ）モジュラスが、室温においてそれぞれ約0.3および1.0 kPaであったことを示した（図13C）。 G' および G'' は、いずれも、温度範囲 $27 \sim 38^\circ \text{C}$ において徐々に増大し、体温付近でそれぞれ7.8および5.0 kPaとなった。ゾルーゲル転移温度は、約 33°C であった。Cip-18% [P407-PBP] への3CPEの導入は、その貯蔵弾性率を2.5倍より高くまで増大した（図13D）。 G' および G'' は、室温におけるゼロ付近から、 37°C におけるそれぞれ2.0および1.3 kPaまで増大した。ポリマー溶液は、 20°C のゾルーゲル転移温度を示した。TEMにより、ミセルは、そのイメージングモダリティーのために必要とされる、低いポリマー濃度（1%）で観察された。

20

30

【0373】

温度依存的機械的特性に対する個々のCPEの効果を評価するために、1% SDS、2% リモネンまたは0.5% ブピバカインを、別々に、Cip-18% [P407-PBP] に添加した（図15Aおよび15B）。リモネンは、Cip-18% [P407-PBP] のゲル化温度を 14°C 低下させ、 G' を10.5 kPa増大させ、 G'' を4.1 kPa低下させた。したがって、それらは、Cip-3CPE-18% [P407-PBP] のものと非常に類似していた（図13Dおよび15B）。このことは、CPEの影響は、リモネンの効果により支配されることを示唆している。SDSは、Cip-18% [P407-PBP] のゲル化温度を、約 1.5°C 低くシフトさせたが、 G' および G'' のプラトー値には影響を及ぼさなかった。ブピバカインは、Cip-18% [P407-PBP] の機械的特性およびゲル化温度に対して、最小の効果を有した。Cip-3CPE-18% [P407-PBP] およびCip-3CPE-15% [P407-PBP] の注射は困難であった。例えば、Cip-3CPE-15% [P407-PBP] は、20ゲージのカテーテルを押し通すことが困難であり、粘性の液体というよりは寧ろゲルとして排出され、このことにより、in vivoでのTMに対する配置が困難となった。したがって、in vivoでの研究のために、Cip-3CPE-12% [P407-PBP] は、そのゾルーゲル転移が明らかであったため（体温において $G' > G''$ ；図15Cおよび15D）、ならびに、それが室温での20ゲージの1.8インチのカテーテルを通しての排出の後でゲルを形成しなかったため、選択した。

40

【0374】

in vitroでの薬物放出およびex vivoでの薬物流動

50

処方物の設計は、2つの成分を必要とする：CPEは、TMを越えての薬物流動を増大することが予測され（8）、ハイドロゲルは、流動を遅くすることが予測されるが、感染のクリアランスのために必要とされる期間にわたって処置を延長するであろう。シプロフロキサシンの輸送速度に対するハイドロゲルおよび3CPEの効果は、以下を定量することにより研究した：1）バルクハイドロゲルマトリクスからのin vitro拡散（たとえばTM表面上に存在しする可能性が低い無限浸透条件であっても）；2）ex vivoでのTMを越えての浸透。in vitroでの放出実験は、P407-PBPが、遊離薬物溶液と比較して薬物放出を遅くしたことを示した（図19）。3CPEの組み込みは、薬物放出のさらなる遅延を引き起こした。しかし、Cip-3CPE-18% [P407-PBP] からのシプロフロキサシン放出の規模は、Cip-3CPE-18% [P407] からのものよりも30%より高かった。TMを越えての薬物輸送は、健康なチンチラから切除した耳骨胞において、方法において記載されるようにex vivoで研究した。3CPEの包含は、1%シプロフロキサシン溶液からのTMを越える流動を4倍より多く、Cip-18% [P407-PBP] からのものを10倍より多く増強した（図16）。逆に、ハイドロゲルの存在は、TMを越えての流動を減少させる傾向がある；この効果は、CPEの組み込みにより克服することができた。ex vivoモデルは、ハイドロゲルの主な有用性（安定なデポ一系を作出することによりTMを越えての薬物流動の期間を延長すること）を実証するためには用いることができなかった。なぜならば、37℃において、TMは、微生物増殖に起因して、約48時間後に分解したからである。

【0375】

CPEは角質層を破壊し得るため、組織傷害性は、潜在的に重要な懸案である（28）。3CPEの特定の組み合わせが、浸透を効果的に増強し、in vivoで非毒性であるため、これを選択した（8；Simons et al., Chemical penetration enhancers and in situ-forming reservoirs for trans-tympanic drug delivery: progress toward improved treatment of Otitis media. (Massachusetts Institute of Technology) (2008)を参照）。聴覚系の細胞型の代表である3つの細胞株：ヒト皮膚線維芽細胞（hFB）、PC12細胞（神経毒性を試験するためにしばしば用いられる褐色細胞腫細胞株）、および正常な成人ヒトの腹部の皮膚からの初代上皮角化細胞において、3-（4,5-ジメチル-2-yl）-5-（3-カルボキシメトキシフェニル）-2-（4-スルホフェニル）-2H-テトラゾリウム、分子内塩（MTS）アッセイを用いて、ポリマーおよび3CPEの細胞傷害性を評価した（図20A）。LIVE/DEAD（登録商標）生存率／細胞傷害性キットを確証的アッセイとしてhFBにおいて用いた（図20B）。試験処方物を、0.4 μmの孔サイズを有するTranswellシステムの上のチャンバー中に入れ、細胞を下に入れた。P407-PBP自体は、1日後に殆ど毒性を示さなかったが、第3日においては著しくより毒性を示した。3CPEおよびシプロフロキサシンの存在は、全ての細胞型および時点について細胞傷害性を増大した。しかしながら、生体適合性は、in vivoで優れていた：200 μLのCip-3CPE-18% [P407-PBP] で処置されたTMは、いかなる処置にも暴露されていない健康なTMと、組織学的に類似した（図17A）。ゲルは、適用の後7日間TMに粘着していたが、3週間以内には完全に分解していた。

【0376】

in vivoでの中耳炎における性能

NTHiに起因するOMを、チンチラにおいて、中耳中への直接接種の後で確立し、これを次いで、外耳道を通してTM上に沈着させた200 μLの試験材料で処置した。1%シプロフロキサシン単独で処置された動物（n=8）において、NTHiは、第1日および第3日において25%の動物の中耳液において検出可能であったが、第7日までに、62.5%の動物のみにおいて感染が取り除かれており（図18A；すなわち、耳骨胞の背側表面から吸引された、すなわちTMを通さない中耳液において、ゼロcfu（コロニー形成単位））、これは、受け入れることができない低い治癒率である（31）。クリアランス率も同様に低く、OMを有する動物であってCip-3CPE-18% [P407] で処置されたもの（n=5）において60%であった。対照的に、OMは、Cip-3CPE-12% [P407-PBP] で処置された10個体の動物のうちの10において、処方物の投与の後24時間以内に取り除か

れた（図18A；フィッシャー直接検定により $p = 0.0065$ ）。

【0377】

Cip-3CPE-12% [P407-PBP] で処置された動物における100%の治癒率は、中耳におけるシプロフロキサシンレベルの時間経過により説明することができる（図18B）。シプロフロキサシンの濃度は、第1日においてピークを迎えた（Cip-3CPE-12% [P407-PBP] で処置された動物において $39.1 \mu\text{g mL}^{-1}$ 、および1%シプロフロキサシン溶液で処置された動物において $4.2 \mu\text{g mL}^{-1}$ ）。処方物の投与の3日後、シプロフロキサシンはなお、Cip-3CPE-12% [P407-PBP] を投与された動物の中耳において治療的な量より高く（ $3.06 \mu\text{g mL}^{-1}$ ）、一方、1%シプロフロキサシン溶液で処置された動物においては、シプロフロキサシン濃度はゼロまで低下した（シプロフロキサシンによるNTHiの最小阻害濃度（MIC）は、 $0.1 \sim 0.5 \mu\text{g mL}^{-1}$ である（Perez-Vazquez, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 47, 3539-3541 (2003)；Hirakata et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 4225-4230 (2009)を参照）。投与の7日後、シプロフロキサシン濃度はなお、Cip-3CPE-12% [P407-PBP] で処置された動物の中耳液において $1.2 \mu\text{g mL}^{-1}$ であり、すなわち、耳骨胞中の抗生物質の濃度は、その群においては、7日間の期間全体にわたりMICより高かった。OMの再発は観察されなかった。

10

【0378】

シプロフロキサシン液滴がOMにおいて何らかの有効性を有したという事実は、TMが低分子（例えばCO₂およびHe）に対して比較的透過性であること（12、14、34）、および耳局所用(ototopical)抗生物質は、TMが（例えば鼓膜切開管により）破れた状況における中耳疾患のためにのみ用いられること（Wall et al., *Pediatr. Infect. Dis. J.* 28, 141-144 (2009)）を考慮すると、驚きであった。OMにおけるシプロフロキサシン液滴の効果は、TMが、OMにおいて、はるかに厚くなるにもかかわらず（図17A）、薬物流動に対して5～31倍より透過性になるという事実（図16）により説明することができる。

20

【0379】

シプロフロキサシンの全身分布

シプロフロキサシンは、横静脈洞中で得られた血液からの血漿試料中では検出不可能であった（表S2）。その位置が耳骨胞の近傍であることを考慮すると、シプロフロキサシンの不在は、抗生物質の全身暴露が起きていないことを示唆した。

30

【0380】

組織学的評価

Cip-3CPE-12% [P407-PBP] による単用量処置は、NTHiにより引き起こされた顕著な炎症性応答を逆転させ、細菌の増殖を妨げることができた（図17B）。処方物の投与の7日後、TMを鼓室輪中にある完全な状態で切除し、ヘマトキシリン-エオジン（H&E）染色切片へと処理した。正常なチンチラのTMは、一貫して10～20 μm の厚みであった（図17A）。感染の7日後に抽出されたTMは、約5倍厚く（図17A）、びまん性浮腫および炎症性細胞の著しい浸潤を伴う急性炎症性応答を示した。対照的に、ゲル処方物で処置されたTMは、10～20 μm の厚みを有し、健常なTMと区別不可能に見えた（図17A）。組織の傷害、壊死または炎症性細胞は観察されなかった。これらの結果は、Cip-3CPE-12% [P407-PBP] に対する良性の組織応答を説明する。

40

【0381】

聴覚に対するCip-3CPE-12% [P407-PBP] の効果

聴覚感受性に対するCip-3CPE-12% [P407-PBP] の効果を、音響脳幹応答により評価した（ABR；方法を参照；図18C）。200 μL のゲルをTM上に置くことにより、0.5 Hz～16 kHzの周波数のクリックおよびトーンバーストに対するABR閾値の16～24 dBの正のシフトが引き起こされ（聴覚の悪化）、全周波数にわたる平均は18 dB $\pm$ 8 dBであった。この温和な聴覚の損失は、耳垢の効果に匹敵する（Olusanya, et al., *Ann. Trop. Paediatr.* 23, 121-128 (2003)；Akinpelu et al., *Int. J. Pediatr. Oto*

50

rhi. 78, 88-90 (2014)を参照)。

【0382】

P407-PPEポリマーのゲル特性

試験のための組成物は、1%wt/volのシプロフロキサシン水溶液中に18%wt/volのP407-PBPポリマーを混合することにより調製した。溶液を一晩攪拌し、以下のCPEを添加した：(a) 1%wt/volのドデシル硫酸ナトリウム(SDS)；(b) 2%wt/volのリモネン(LIM)；(c) 0.5%wt/volのブピバカイン(Bup)；または(d) 1%wt/volのSDS、2%wt/volのLIM、および0.5%wt/volのBup(3CPE)。

【0383】

ゾル-ゲル転移の間の機械的特性の変化は、リニア振動剪断レオロジー測定(100 rad s⁻¹、1%歪み、1°C min⁻¹)を用いて定量した。図5において示されるとおりである。18%P407水溶液の貯蔵(G')および損失(G'')モジュラスは、室温において0.1 kPa付近であり、いずれも、25~30°Cの温度範囲において急な増大を示し、それぞれ6 kPa~4 kPa付近でプラトーに達する。27°C未満の温度においては、 G' および G'' は、1標準偏差(エラーバーにより示されるとおり)以内で近くに在り続け、P407は、粘性の液体として挙動するが、一方、28°Cより上の温度においては、 G' は G'' よりも著しく高く、P407は固体様挙動を示す。P407溶液中のCPE(3CPE)の包含は、ゲル化プロセスを減少させ、送達系を無効にする。特に、系の貯蔵および損失モジュラスは、20~40°Cの温度範囲全体において、2 kPaより低くあり続けた。交差点は観察されなかった。P407ベースのゲルが、耳道中で拡散し、TMに対しては低い粘着性をもたらすという剪断レオロジーの結果は、剪断レオロジーにおける本発明者らの知見と一致する。ゲル化プロセスは、約20秒を要した。

【0384】

P407-PBP組成物についてのレオロジー測定を、図10において示す。18%P407-PBPに対するリニア振動剪断レオロジー測定(100 rad s⁻¹、1%歪み、1°C min⁻¹)は、P407-PBP(10 mg ml⁻¹のシプロフロキサシンを含む)の貯蔵(G')および損失(G'')モジュラスが、室温において、それぞれ0.1~0.2 kPa付近であることを示す。 G' および G'' は、いずれも、27~38°Cの温度範囲内で徐々に増大し、それぞれ10および4 kPaでプラトーに達する。33°C未満の温度において、 G'' は G' より大きく、ポリマー溶液は粘性の液体として挙動し、一方、33°Cより高い温度において、 G'' は G' より小さく、固体様挙動を示す。交差点(33°C)は、したがって、ゾル-ゲル転移温度である。1 t% SDS、2 wt% リモネンおよび0.5 wt% ブピバカインの組成物によるCPEの導入は、P407-PBPのレオロジーを変化させる。温度を増大させると、 G' および G'' は、ゼロ付近から、22°Cにおいてはそれぞれ10および5 kPaに増大し、20°Cにおいて交差点(すなわち、ゾル-ゲル転移)を示す。 G' は、温度と共に増大し続け、体温において20 kPaでプラトーに達するが、一方、 G'' は、22°Cより高い温度により低下し始め、体温において1 kPaでプラトーに達する。多様な浸透促進剤を含むP407-PBP組成物のさらなる特性は、表E1において表される。

10

20

30

40

50

【表 2】

表E1. 例示的なP407-PBP組成物のレオロジー特性。

CPE	相転移温度(°C)	定常 貯蔵弾性率 (kPa)	定常 損失弾性率 (kPa)
CPEなし	33	9.7	4.9
0.5%ブピバカイン	33	10.8	4.9
1%ドデシル硫酸 ナトリウム	31	10.2	4.8
2%リモネン	20	15.1	4.4
3CPE	20	19.1	5.3

10

【0385】

処方物の最適化

標準処方物は、1% SDS、0.5% ブピバカイン、および2% リモネンを含む18% P407中のシプロフロキサシンとして定義される。その処方物から出発して、他のものは、ゲル化および機械的特性、ならびにチンチラTMを越えての薬物流動に関して、最適化することができる。

20

【0386】

例えば、最適化された処方物は、レシピエントチャンバー中の少なくとも最小阻害濃度（MIC；細菌の増殖を2対数単位で阻害する濃度薬物流動）の濃度を12時間以内にもたらず薬物流動を提供するべきである。シプロフロキサシンのMICは、莢膜非保有H. influenzae (NTHi) については<0.1~0.5、S. pneumoniaeについては0.5~4 μg/mLであった[31、32]。最適化された処方物について、ゲル化は、室温においては液体でありつつ、適用の10秒後に起きるべきであり、MICを達成する薬物流動を10日間にわたり毎日提供するべきである。in vivoでは、最適化された処方物は、動物のうちの100%において、処置の5日後には感染を根絶するべきである。

30

【0387】

最適化のために、2つのCPE（炭素鎖の長さが異なる）を、3つの主要なクラス：アニオン性、カチオン性、および非イオン性の各々から分析することができる（表1）。最適化実験において含めることができる他のCPEは、テルペン（例えばリモネン）、塩化ベンザルコニウム（点眼剤および鼻用スプレーにおいて用いられる防腐剤および保存剤であり、またCPEとしても作用する）、およびブピバカイン（強力な局所麻酔剤であり、またCPEとしても作用する）である。ブピバカインもまた、OMからの疼痛を処置するための付加治療剤として役立ち得る。

40

50

【表 3】

表E2. 界面活性剤化学的浸透増強剤(CPE)の特性。

CPE	クラス	M. W.	炭素鎖の長さ
オクチル硫酸ナトリウム	アニオン性	232	8
ドデシル硫酸ナトリウム	アニオン性	288	12
臭化オクチルトリメチル -アンモニウム	カチオン性	252	8
臭化ドデシルトリメチル -アンモニウム	カチオン性	308	12
Tween 20	非イオン性	1228	12
Tween 80	非イオン性	1310	17

【0388】

抗生物質は、臨床的規準（抗菌スペクトラム、現在の実情；すなわちトランスレータビリティ(translatability)、効力、送達ビヒクル中での溶解度、37℃での安定性、および他の物理化学的パラメーターに基づいて選択することができる。デフォルトの抗生物質は、シプロフロキサシンである。なぜならば、（a）それは小さく（331Da）、中程度に疎水性であり（log P = 0.28）、酸性pHにおいて比較的高濃度で水溶液中に溶解することができ（pKa = 6.16）、広範な抗菌スペクトラムを有し、（b）それは、現在、鼓膜切開管を有する小児において急性耳漏を処置するために臨床的に用いられているからである。

【0389】

動物実験を最少化するために、屍体ヒト皮膚（HES）を用いた初期スクリーニングにおいて適切な流動を達成するCPEについてのみ、チンチラのTMを用いた。TMを越えての流動は、HESよりも大きくなりやすいので、スクリーニングはまた、処方物が下流のOMのin vivoモデルにおいても成功する可能性を増大させる。ヒト屍体皮膚およびチンチラTM試料の完全性は、電気的インピーダンス測定により示すことができる。HESは、Franz拡散セル；12ウェルプレート中のチンチラTMにおいて試験することができる。各々の薬物について、処方物中に溶解することができる最大濃度において流動を測定すべきである。薬物またはCPEの流動は、好適な検出を備えたHPLCにより測定することができる。

【0390】

単一のCPE

各々のCPEについて、HESを越えてのシプロフロキサシン流動を測定することができ、濃度の範囲を、経皮適用において有用であることが示された濃度の半分から出発して、同じ増加量（またはその倍数）により、適切な濃度に達するまで増大させて、その範囲において流動を測定する[26a]。HES試験における有望なCPEについての結果は、さらなる実験の前に、チンチラTMにおいて確認することができる。実験は、シプロフロキサシンとは異なる治療剤を用いて繰り返すことができる。

【0391】

相乗的CPE

CPEの間の相乗作用は、アイソボログラフィック(isobolographic)分析により形式的に示すことができる(図6)。流動の最大の増大をもたらす2つの単一の増強剤の両方について、流動の最大の増大の50%を引き起こす濃度(EC50)を決定する。両方が同じ

クラスの増強剤である場合、別のクラスからの次に最良の剤もまた試験する。なぜならば、相乗作用はしばしば、異なる機序による共通の減少に対して作用するプロセスにより見出されるからである。相乗作用（ならびに相加および拮抗作用）は、次いで、アイソボログラム(isobologram)を構築することにより示すことができる（図6）。EC50値は、ロジット（ロジスティック回帰）分析により、Stataソフトウェア（Stata Corporation、College Station、TX）を用いて決定することができる。

【0392】

麻酔剤浸透促進剤は、界面活性剤およびテルペン浸透促進剤についての薬物流動の増強をブーストすることができる。例えばブピバカインは、SDSおよびリモニンの薬物流動の増強をブーストすることができる。（図23を参照）。 10

【0393】

抗生物質流動

in vivoでの研究は、最初に、シプロフロキサシンを用いて行うことができる。しかし、他の抗生物質もまた、薬物特性の関数としての鼓膜を越えた薬物拡散を評価するために研究することができる。中耳炎を処置するために一般に用いられる、または、経口送達に関連する全身分布および毒性が問題でない場合には、OMを処置するために用いることができる抗生物質を研究してもよい。標的生物として、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*および*Moraxella catarrhalis*が挙げられる。首尾よい候補薬物を評価するための基準として、溶解度、安定性、物理化学的特性、効力、および全身性の毒性が挙げられる。TMの特性もまた、どの薬物が最も良好に作用するかに影響を及ぼす。シプロフロキサシンの後の候補として、より良好なグラム陽性の被覆、より高い強度、またはより低いタンパク質結合を有する他のキノロン（例えば、レボフロキサシンおよびモキシフロキサシン）、またはカルバペネム（例えばメロペネム）などの広域スペクトラム剤が挙げられる。顕著な耳毒性を有する薬物（例えばバンコマイシン）は、研究されない。 20

【0394】

抗生物質レボフロキサシンについて、レボフロキサシン処方物（1.5%レボフロキサシン水溶液、ならびに浸透促進剤およびマトリクス形成剤を含む1.5%レボフロキサシン）の鼓膜を越えた浸透を、シプロフロキサシン処方物と比較して、図23（B）において示す。

【0395】

抗生物質のパネルを、表2において列記し、広範な物理化学的特性について選択した。付加治療剤（a）抗生物質と組み合わせて臨床的に用いられているデキサメタゾン、および（b）クラブラン酸およびタゾバクタムなどのβ-ラクタマーゼ阻害剤の流動もまた、抗生物質候補との組み合わせにおいて検討することができる。 30

【表 4】

表E3. 組成物の治療剤としての使用のための抗生物質の特性

抗生物質	クラス	M. W.	Log P
アモキシシリン	ペニシリン	365	0.87
アジスロマイシン	マクロライド	749	4.02
セフロキシム	第2世代 セファロスポリン	424	-0.16
セフトリアキソン	第3世代 セファロスポリン	555	-1.47
トリメプリム	ジアミノピリミジン	290	0.91
シプロフロキサシン	キノロン	331	0.28

10

【0396】

組み合わせにおいて用いられる1つより多くの抗生物質もまた、単一の抗生物質が不適切な流動をもたらすか、MICを達成することができない場合に試験することができる。相乗的である薬物の組み合わせは、所与の総薬物量について抗菌効力の流動の増大（ピーク効果）をもたらすことができる。相乗作用は、CPEについてのものと同じ統計学的方法を用いて検討することができる。

20

【0397】

ブピバカインの封入

ブピバカインは、固体（遊離塩基）形態である点において、他のCPEとは異なる。このことは、薬物送達組成物からの徐放によりCPE効果の期間を延長する機会を提供する（必要とされる場合には）。ブピバカインを放出する粒子を、処方物中に懸濁することができる。ブピバカインレベルが中耳または内耳において神経傷害性レベルまで上昇しないことを立証する実験が必要となる場合がある。

30

【0398】

ヒト皮膚を越えての薬物流動の測定

熱で剥離した(heat-stripped)角質層を有する表皮(HES)は、新鮮凍結された完全な厚みの無毛のヒト腹部皮膚(National Disease Research Interchange, Philadelphia, PA)から調製することができる[38]。HESは、垂直(Franz)拡散セル(Permeagear, Bethlehem, PA)の開口部の間にしっかりと取り付ける。固定された時点において、受入チャンバーから試料を取り除き、HPLCにより分析する。

【0399】

鼓膜による流動のex vivo測定

鼓室輪中の外耳道(external auditory meatus)およびTMを、まとめて頭蓋から分離する。このブロック(ドナーチャンバーとして作用する)を、12ウェルプレート中に入れて、37℃で15分間プレインキュベートする。ドナーチャンバーに200μLの試験溶液を添加する。固定された時点において、受入培地を取り除く。逆相HPLC(1100シリーズ、Agilent Technologies、Palo Alto、CA)により、薬物濃度を定量する。

40

【0400】

HESおよびTMの完全性の決定

皮膚およびTM試料の完全性は、電気的インピーダンス測定により評価することができる[39]。それぞれ<35kOhm*cm²および<18kOhm*cm²の初期抵抗(電気抵抗*暴露面積)を有する皮膚試料およびTMを、損傷を受けたものとみなす。

50

【0401】

ハイドロゲル処方物

ハイドロゲルは、ポリマー粉末を水性の薬物-CPE溶液に添加することにより調製することができる。多様なP407-PPE（コーポロキサマー407／ポリホスホエステル）重量パーセンテージ（5％～20％）のゲルを、単純な溶解により調製する。in situで共有結合により架橋するポリマー（1～10重量％）を合成して〔25〕、抗生物質-CPE溶液中に溶解し、ダブルバレルシリンジの別々のバレル中で送達することができる。

【0402】

P407-PPEポリマーの合成の例

リン酸エステル前駆体（例えば、式（A）の化合物）を、2-クロロ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン（COP）とアルコール（例えば、Y-OH、ここで、Yは本明細書において定義されるとおりである）との縮合反応により調製し、次いで減圧蒸留により精製し、プロトン・リンNMR分光分析により分析することができる。疎水性P407-PPEポリマー（PPE-P407-PPE）は、リン酸エステルとP407との開環重合（ROP）により、有機分子触媒、1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン（DBU）の存在下において、-20℃で合成することができる。反応の完了（完全なモノマーの消費がNMR分光分析により確認される）の後で、ジクロロメタン（DCM）中の過剰な酢酸を反応混合物に添加して、反応をクエンチする。生成物を、エーテル（3回）中への沈殿により精製し、真空中において白色粉末に乾燥させることができる。プロトン-リンNMR分光分析、フーリエ変換赤外分光法およびゲル浸透クロマトグラフィーを用いてポリマーを特徴づけ、その純度を確認した。

【0403】

ゲル化の温度および時間、ゲルレオロジー

貯蔵および損失モジュラスは、0℃から40℃への急速な温度変化の間に、1℃ごとに測定することができる。貯蔵弾性率が損失弾性率を超える温度を、ゲル化温度とみなす。ゲル化時間を測定するために、シンチレーションバイアル中の処方物を、攪拌プレートの上の37℃の水槽中に浸漬する。スタラーバーが回転を停止するためにかかる時間を、ゲル化時間として記述する。

【0404】

in vitro放出動態学

処方物からの薬物および／またはCPEの放出を、ゲルを、12ウェルプレート中の低分子量カットオフ（Transwell）インサート中に置き、PBSを下に入れることにより、評価することができる。固定された時点（0.5、1、2、6、24、48、120h）において、受入チャンバーからPBSの試料を取り除き、HPLCまたは薬物および／またはCPEレベルについての他の分析技術により分析する。

【0405】

細胞傷害性試験

鼓膜および周囲の外耳の壁において生じる細胞傷害性に対する細胞傷害性を、決定することができる。これらの細胞型として、角化細胞、線維芽細胞およびPC12細胞（神経障害性を研究するためにしばしば用いられる褐色細胞腫細胞株）が挙げられる。細胞は、ある範囲の濃度の薬物、CPEおよびゲル成分に暴露される。CPEについて、初期の濃度の上限を、皮膚障害性について公開されている値により設定される。薬物については、上限は、試験されるべき処方物中での溶解度により設定される。細胞傷害性は、試験されている成分への暴露の第1日～第10日において、細胞傷害性のスクリーニングにおいて広く用いられているMTTアッセイを用いて評価する。それはまた、細胞増殖を反映し得るので、標準的な正細胞-死細胞アッセイを、確認試験として用いる〔50〕。

【0406】

生体適合性試験

80％を超える細胞生存率を示す処方物を、in vivoで試験する。。イソフルラン下において：酸素麻酔、200μlの試験溶液をチンチラTM上に滴下する。1、4、10、およ

10

20

30

40

50

び30日後、TMおよび外耳の耳鏡検査および組織学的分析のために、動物を安楽死させ、材料の残渣（およびそのTMへの接着）、炎症、TMの肥厚化、中耳浸出液、および組織の傷害に対して注意を払った。時点は、処方物が耳道中に存在し得る長さの分析を可能にした。TMを取り除くために解剖を進行させたが、外耳および中耳は、まとめて取り除き、その後の切片作成のために脱灰し、標準的な手順を用いて、ヘマトキシリン-エオジン染色された切片に処理した。内耳構造の電子顕微鏡法もまた、耳毒性を評価するために用いることができる。

【0407】

バイオフィルム

バイオフィルム形成に対する処方物成分の効果のin vitro研究を、in vivoモデルにおいて得られるべき観察に対する補助として行うことができる。形成されたバイオフィルムを、処方物の拡散性成分の全て（薬物、CPE、ハイドロゲル前駆体）の用量応答曲線に対応する濃度に、単独で、または組み合わせにおいて暴露し、形態学および細菌の集団の変化について評価する。成分の能力を評価するために、成分がin vitroでバイオフィルム形成を防止して、失活したバイオフィルムを破壊する能力を評価するために、類似の研究を行うことができる。

【0408】

細菌コロニーを、培地中に懸濁し、OD₄₉₀を0.65に調整し、次いで、1:6に希釈して、中間対数期に達するために37℃で5%CO₂と共に3時間にわたりインキュベートする[30]。懸濁液を、次いで、培地で1:2500に希釈し、200μLを、8ウェルチャンバースライドの各ウェル中に入れ、37℃で5%CO₂と共に約16時間にわたりインキュベートする。バイオフィルムを壊さないように注意しながら、望ましいバイオフィルムの厚みに達するまで、12時間ごとに培地を交換する。試料を、次いで固定して、生細胞-死細胞アッセイにより染色する。バイオフィルムの厚みおよび細菌生存率を、共焦点顕微鏡により定量して、さらにSEM画像および/または免疫組織化学的アプローチにより特徴づけることができる。

【0409】

in vivoチンチラ試験

in vivoでの抗菌ハイドロゲルの効力を決定するために、処方物を、OMを有するチンチラのTMに適用することができる。細菌負荷の前に、チンチラを、正常な中耳およびTMの状態を確認するために、鼓膜聴力検査および耳顕微鏡により検査する。動物の左耳に、試験組成物を入れる。右耳は、対照として用いる（処置なし、CPEのみ、ゲルのみなど）。選択実験において、殺菌効果ならびに抗生物質およびCPEの流動を追跡するために中耳液をサンプリングしてもよい。

【0410】

動物に、25~100cfuの中耳中への上部胞を通しての直接接種により負荷をかける。48~96時間後に、(a) 耳鏡検査および鼓膜聴力検査、(b) 胞骨(bulla bone)における3~5mmの開口を通した（ケタミン/キシラジン麻酔下において行う）中耳液の培養（結果は翌日得られる）により、感染を確認する。本発明者らの経験において、実質的に全ての動物が、直接接種の後に疾患を発症する。動物が疾患を発症しなかった場合、それを研究から除外する。中耳炎の存在が確認されたら、ケタミン/キシラジン麻酔下において、横向きに寝かせたチンチラにハイドロゲルを適用する。

【0411】

バイオフィルムを評価するために、中耳粘膜を可視化し[52]、動物からの組織試料を、走査型電子顕微鏡(SEM)により分析して、バイオフィルムを検出し、その中において生存している細菌を検出するために、生細胞-死細胞染色を行う[21]。細菌についての免疫組織化学法を、確認試験として用いることができる。これらのデータは、バイオフィルム形成に対する多様な実験群の効果の決定を可能にする。抗生物質なしでのCPEのバイオフィルム形成に対する効果もまた、研究することができる。

【0412】

予防の研究のために、定着(colonization)とその後のウイルスによる気道感染が、負の中耳圧をもたらすことが観察される、小児における疾患の病態を模倣するように設計された、実験的中耳炎の誘導のための戦略を用いることができる。10⁷～10⁸ c f uの細菌を、小ゲージの血管カテーテルを用いてチンチラの上咽頭中に接種する。24時間後、上咽頭への定着を、定量的培養により確認する[29g、51]。ゲルを、左の外耳道に(TMと接触させて)入れる。ゲル投与の48時間後、25ゲージの針を(上部胞を通して)中耳に入れることにより気圧性外傷を誘導し、中耳腔中の負の中耳圧の存在を記述するために麻酔下鼓膜聴力検査を行いながら500 μLの空気の除去を行う。このことが、負の圧力を作り出し、これは数時間にわたり残留して、細菌性の耳の病原体の中耳への耳管の上行を引き起こす。動物は、毎日、OMの発症について観察し、TMに変化が観察された場合、培養を行う(変化が観察されない場合、気圧性外傷の3～4日後に、培養陽性の疾患の不在を確認するために培養を行う)。

【0413】

いずれのパラダイムにおいても、0.2 mLの試験組成物(薬物およびCPEを含むハイドロゲル)を、血管カテーテルを取り付けたシリンジを通して、耳鏡観察下において、TM上に適用する。TMの表面全体をコーティングする。臨床試験は、上記のように、および/または疾患をモニタリングするために薬物投与の1、3、5および7日間後にに行う。耳鏡検査を用いて、ハイドロゲルのTMとの接触を追跡する。一日毎に、中耳液が存在する場合は、初期培養の確認の間に無菌条件下において作製された切開を通して挿入される血管カテーテルを介して収集する。中耳液の不在下においては、500 μLのHanks 溶液での洗浄、および血管カテーテルを通しての吸入を行う。中耳液の10倍希釈、および37℃での16時間にわたるインキュベーションにより、定量的な中耳液の培養を行う。

【0414】

中耳における薬物レベルは、(a) タンパク質が沈殿するまで中耳液にメタノールを添加すること、(b) 任意の沈殿したタンパク質および細胞デブリを取り除くための遠心分離、ならびに(c) HPLCによる分析により、決定することができる。

【0415】

全身(血漿)薬物濃度を測定するために、処置を開始した後特定された間隔における上矢状静脈洞穿刺により、2 mL未満の血液を収集する。生体適合性試験またはOMモデルのために、耳の中に処方物を有していた動物から、上矢状静脈洞穿刺により血液(≤2 mL)を採取し、すぐに氷上に置き、遠心分離により血漿を分離する。試料を-20℃で保存し、抗生物質および/またはCPEの濃度をその後測定する。第1日、4日および10日の後のレベルは、処置の経過にわたる値の有用な調査を提供する。

【0416】

音響脳応答

聴覚の障害は、ゲルの影響によっても、または中耳もしくは内耳への直接的な傷害性により、引き起こされ得る。ヒトにおける最終的な治療系において適用されるであろう処方物の厚みを演繹的に予測することは困難である。100 μm～500 μmの厚みの範囲が適用され、これは、音響脳応答(ABR)の測定の前に、チンチラの耳道を完全に充填する。起こり得る耳毒性効果を同定するために、(粘度に依存してリンスおよび/または搔爬により)ゲルを取り除いた後で試験を繰り返す。

【0417】

National Instruments (Austin, TX) ソフトウェア (Lab View) ならびに GPIB コントローラーおよび ADC ボードを含むハードウェアを中心として設計されたカスタム設計されたシステムを用いて ABR 実験を行う。カスタムの LabView プログラムは、刺激を計算し、それをプログラム可能な刺激発生装置 (Hewlett Packard 33120A) にダウンロードする。刺激を、次いで、アンチエイリアシングフィルター (KrohnHite 3901) によりフィルタリングし、減衰させる (Tucker-Davis Technologies)。刺激の出力と同時に、2つの ADC チャンネルが増幅された ABR シグナルおよび動物の外耳道中に密封されたマイクの出力をサンプリングする。

【0418】

聴覚刺激は、異極性の20msのトーンバーストのペアである。バーストの周波数は、オクターブのステップにおいて500Hzから16kHzへと増大する。各バーストは、正弦窓(sine window)となり、2つのバーストの間は40msである。250対の刺激に対するABR応答を、各々の刺激レベルにおいて平均する。ABR応答は、2つの異なる極性に対する平均された応答の合計から計算される。刺激レベルは、10dBのステップにおいて異なるであろう。各刺激の周波数における閾値の視覚的判断は、盲検的様式において測定後に決定する。

【0419】

減弱された刺激は、ケタミンおよびペントバルビタール(50mg/kg)のIP投与により麻酔された成体のオスのチンチラ(400~600g)の完全な外耳道中に入れられた補聴器のイヤホンを通して再生される。イヤホンのカップラーは、音刺激のレベルをモニタリングするマイクを含む。消音ブースにおいて得られるABRは、差動増幅器を用いて、10,000のゲイン(gain)および100Hz~3kHzの測定帯域幅により測定する。測定は、測定された耳の後ろの筋肉において正極から得られる；負極は、頭蓋の頭頂にあり、外側電極は、反対側の耳の後ろにある。

参考文献

10

20

30

40

50

【表 5】

1. (a) Berman, S., Otitis media in children. *N Engl J Med* 1995, 332, 1560-5; (b) Fried, V. M.; Makuc, D. M.; Rooks, R. N. Ambulatory health care visits by children: principal diagnosis and place of visit.; 137; Washington, D.C.: Government Printing Office, 1998.: 1998.
2. Teele, D. W.; Klein, J. O.; Rosner, B., Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *The Journal of infectious diseases* 1989, 160 (1), 83-94.
3. Casselbrant, M. L.; Mandel, E. M., Epidemiology. In Evidence-based otitis media, Rosenfeld, R. M.; Bluestone, C. D., Eds. Decker, Inc.: Hamilton, British Columbia, 1999; pp 117-137. 10
4. Faden, H.; Duffy, L.; Boeve, M., Otitis media: back to basics. *The Pediatric infectious disease journal* 1998, 17 (12), 1105-12; quiz 1112-3.
5. Lanphear, B. P.; Byrd, R. S.; Auinger, P.; Hall, C. B., Increasing prevalence of recurrent otitis media among children in the United States. *Pediatrics* 1997, 99 (3), E1.
6. Acuin, J. Otitis Media: Burden of Illness and Management Options; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2004. 20
7. (a) Bluestone, C. D.; Klein, J. O., Otitis media in infants and children. 4th ed.; BC Decker: Hamilton, Ontario, Canada, 2006; (b) Bluestone, C. D.; Klein, J. O., Otitis media in infants and children. BC Decker: Hamilton, ON, 2007.
8. Khoo, X.; Simons, E.; Chiang, H.; Hickey, J.; Sabharwal, V.; Pelton, S.; Rosowski, J.; Langer, R.; Kohane, D., Formulations for trans-tympanic antibiotic delivery. *Biomaterials* 2013, 34, 1281-8.
9. Paradise, J. L., Short-course antimicrobial treatment for acute otitis media: not best for infants and young children. *Jama* 1997, 278 (20), 1640-2. 30
10. Antibiotic / Antimicrobial Resistance. www.cdc.gov/drugresistance/.
11. Doyle, W. J.; Alper, C. M.; Seroky, J. T.; Karnavas, W. J., Exchange rates of gases across the tympanic membrane in rhesus monkeys. *Acta oto-laryngologica* 1998, 118 (4), 567-73.

【表 6】

12. Suzuki, K.; Baba, S., Antimicrobial ear drop medication therapy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996, 525, 68-72.
13. Middleton, J. D., Mechanism of action of surfactants on water binding properties of isolated stratum corneum. *J Soc Cosmet Chem* 1969, 20, 399-403.
14. Kushla, G. P.; Zatz, J. L.; Mills, O. H., Jr.; Berger, R. S., Noninvasive assessment of anesthetic activity of topical lidocaine formulations. *J Pharm Sci* 1993, 82 (11), 1118-22.
15. Walker, R. B.; Smith, E. W., The role of percutaneous penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev* 1996, 18, 295-301. 10
16. (a) Jia, X.; Colombo, G.; Padera, R.; Langer, R.; Kohane, D. S., Prolongation of sciatic nerve blockade by in situ cross-linked hyaluronic acid. *Biomaterials* 2004, 25 (19), 4797-804; (b) Yeo, Y.; Bellas, E.; Highley, C. B.; Langer, R.; Kohane, D. S., Peritoneal adhesion prevention with an in situ cross-linkable hyaluronan gel containing tissue-type plasminogen activator in a rabbit repeated-injury model. *Biomaterials* 2007, 28, 3704-13; (c) Hoare, T.; Kohane, D. S., Hydrogels in drug delivery: progress and challenges. *Polymer* 2008, 49, 1993-2007.
17. Yeo, Y.; Kohane, D. S., Polymers in the prevention of peritoneal adhesions. *Eur J Pharm Biopharm* 2008, 68, 57-66. 20
18. (a) Hall-Stoodley, L.; Hu, F. Z.; Gieseke, A.; Nistico, L.; Nguyen, D.; Hayes, J.; Forbes, M.; Greenberg, D. P.; Dice, B.; Burrows, A.; Wackym, P. A.; Stoodley, P.; Post, J. C.; Ehrlich, G. D.; Kerschner, J. E., Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *Jama* 2006, 296 (2), 202-11; (b) Post, J. C.; Hiller, N. L.; Nistico, L.; Stoodley, P.; Ehrlich, G. D., The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007, 15 (5), 347-51; (c) Liu, Y. C.; Post, J. C., Biofilms in pediatric respiratory and related infections. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009, 9 (6), 449-55. 30
19. Nistico, L.; Kreft, R.; Gieseke, A.; Coticchia, J. M.; Burrows, A.; Khampang, P.; Liu, Y.; Kerschner, J. E.; Post, J. C.; Lonergan, S.; Sampath, R.; Hu, F. Z.; Ehrlich, G. D.; Stoodley, P.; Hall-Stoodley, L., Adenoid reservoir for pathogenic biofilm bacteria. *J Clin Microbiol* 2011, 49 (4), 1411-20.
20. Hoa, M.; Syamal, M.; Sachdeva, L.; Berk, R.; Coticchia, J., Demonstration of nasopharyngeal and middle ear mucosal biofilms in an animal model of acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009, 118 (4), 292-8. 40

【表 7】

21. (a) Hoa, M.; Tomovic, S.; Nistico, L.; Hall-Stoodley, L.; Stoodley, P.; Sachdeva, L.; Berk, R.; Coticchia, J. M., Identification of adenoid biofilms with middle ear pathogens in otitis-prone children utilizing SEM and FISH. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009, 73 (9), 1242-8; (b) Lee, M. R.; Pawlowski, K. S.; Luong, A.; Furze, A. D.; Roland, P. S., Biofilm presence in humans with chronic suppurative otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009, 141 (5), 567-71; (c) Hoa, M.; Syamal, M.; Schaeffer, M. A.; Sachdeva, L.; Berk, R.; Coticchia, J., Biofilms and chronic otitis media: an initial exploration into the role of biofilms in the pathogenesis of chronic otitis media. *Am J Otolaryngol* 2010, 31 (4), 241-5. 10
22. Tapiainen, T.; Kujala, T.; Kaijalainen, T.; Ikaheimo, I.; Saukkoriipi, A.; Renko, M.; Salo, J.; Leinonen, M.; Uhari, M., Biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae* isolates from paediatric patients. *Apmis* 2010, 118 (4), 255-60.
23. (a) Kohane, D. S.; Yieh, J.; Lu, N. T.; Langer, R.; Strichartz, G. R.; Berde, C. B., A re-examination of tetrodotoxin for prolonged duration local anesthesia. *Anesthesiology* 1998, 89 (1), 119-31; (b) Kohane, D. S.; Sankar, W. N.; Shubina, M.; Hu, D.; Rifai, N.; Berde, C. B., Sciatic nerve blockade in infant, adolescent, and adult rats: a comparison of ropivacaine with bupivacaine. *Anesthesiology* 1998, 89 (5), 1199-208; (c) Kohane, D. S.; Lu, N. T.; Gokgol-Kline, A. C.; Shubina, M.; Kuang, Y.; Hall, S.; Strichartz, G. R.; Berde, C. B., The local anesthetic properties and toxicity of saxitoxin homologues for rat sciatic nerve block in vivo. *Reg Anesth Pain Med* 2000, 25 (1), 52-9; (d) Kohane, D. S.; Lu, N. T.; Crosa, G. A.; Kuang, Y.; Berde, C. B., High concentrations of adrenergic antagonists prolong sciatic nerve blockade by tetrodotoxin. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, 45 (7), 899-905; (e) Kohane, D. S.; Lu, N. T.; Cairns, B. E.; Berde, C. B., Effects of adrenergic agonists and antagonists on tetrodotoxin-induced nerve block. *Reg Anesth Pain Med* 2001, 26 (3), 239-45; (f) Padera, R.; Bellas, E.; Tse, J. Y.; Hao, D. D.; Kohane, D. S., Local myotoxicity from sustained release of bupivacaine from microparticles. *Anesthesiology* 2008, 108, 921-8. 20
24. Kohane, D. S.; Kuang, Y.; Lu, N. T.; Langer, R.; Strichartz, G. R.; Berde, C. B., Vanilloid receptor agonists potentiate the in vivo local anesthetic activity of percutaneously injected site 1 sodium channel blockers. *Anesthesiology* 1999, 90, 524-534.
25. (a) Ito, T.; Fraser, I. P.; Yeo, Y.; Highley, C. B.; Bellas, E.; Kohane, D. S., Anti-inflammatory function of an in-situ cross-linkable conjugate hydrogel of hyaluronic acid and dexamethasone. *Biomaterials* 2007, 28 (10), 1778-1786; (b) Hudson, S. P.; Langer, R.; Fink, G. 30 40

【表 8】

R.; Kohane, D. S., Injectable in situ cross-linking hydrogels for local antifungal therapy. Biomaterials 2010, 31, 1444-52; (c) Yeo, Y.; Adil, M.; Bellas, E.; Astashkhina, A.; Chaudary, N.; Kohane, D. S., Prevention of peritoneal adhesions with an in situ cross-linkable hyaluronan hydrogel delivering budesonide. J Control Release 2007, 120, 178-85; (d) Hoare, T.; Bellas, E.; Zurakowski, D.; Kohane, D. S., Rheological blends for drug delivery. II: Prolongation of nerve blockade, biocompatibility, and in vitro-in vivo correlations. J Biomed Mater Res A 2010, 92, 586-95; (e) Hoare, T.; Zurakowski, D.; Langer, R.; Kohane, D. S., Rheological blends for drug delivery. I: Characterization in vitro. J Biomed Mater Res A 2010, 92, 575-85; (f) Chen, P. C.; Kohane, D. S.; Park, Y. J.; Bartlett, R. H.; Langer, R.; Yang, V. C., Injectable microparticle-gel system for prolonged and localized lidocaine release. II. In vivo anesthetic effects. J Biomed Mater Res A 2004, 70 (3), 459-66; (g) Chen, P. C.; Park, Y. J.; Chang, L. C.; Kohane, D. S.; Bartlett, R. H.; Langer, R.; Yang, V. C., Injectable microparticle-gel system for prolonged and localized lidocaine release. I. In vitro characterization. J Biomed Mater Res A 2004, 70 (3), 412-9; (h) Yeo, Y.; Bellas, E.; Firestone, W.; Langer, R.; Kohane, D. S., Complex coacervates for thermally sensitive controlled release of flavor compounds. J Agric Food Chem 2005, 53 (19), 7518-25; (i) Yeo, Y.; Burdick, J. A.; Highley, C. B.; Marini, R.; Langer, R.; Kohane, D. S., Peritoneal application of chitosan and UV-cross-linkable chitosan. J Biomed Mater Res A 2006, 78 (4), 668-75; (j) Yeo, Y.; Highley, C. B.; Bellas, E.; Ito, T.; Marini, R.; Langer, R.; Kohane, D. S., In situ cross-linkable hyaluronic acid hydrogels prevent post-operative abdominal adhesions in a rabbit model. Biomaterials 2006, 27, 4698-4705; (k) Yeo, Y.; Ito, T.; Bellas, E.; Highley, C. B.; Marini, R.; Kohane, D. S., In situ cross-linkable hyaluronan hydrogels containing polymeric nanoparticles for preventing post-surgical adhesions. Ann Surg 2007, 245, 819-824; (l) Ito, T.; Yeo, Y.; Highley, C. B.; Bellas, E.; Benitez, C. A.; Kohane, D. S., The prevention of peritoneal adhesions by in-situ cross-linking hydrogels of hyaluronic acid and cellulose derivatives. Biomaterials 2007, 28 (6), 975-83; (m) Ito, T.; Yeo, Y.; Highley, C. B.; Bellas, E.; Kohane, D. S., Dextran-based in situ cross-linked injectable hydrogels to prevent peritoneal adhesions. Biomaterials 2007, 28, 3428-26; (n) Hoare, T.; Yeo, Y.; Bellas, E.; Bruggeman, J. P.; Kohane, D. S., Prevention of peritoneal adhesions using hyaluronic acid-hydroxypropylmethyl cellulose rheological blends Acta biomaterialia 2014, 10, 1187-93.	10
26. (a) Simons, E. J.; Bellas, E.; Lawlor, M. W.; Kohane, D. S., Effect of chemical permeation enhancers on nerve blockade. Mol Pharmaceutics 2009, 6, 265-273; (b) Sagie, I;	40

【表 9】

Kohane, D. S., Prolonged sensory-selective nerve blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107, 3740-5.

27. (a) Zumbuehl, A.; Ferreira, L.; Kuhn, D.; Asthashkina, A.; Long, L.; Yeo, Y.; Iaconis, T.; Ghannoum, M.; Fink, G. R.; Langer, R.; Kohane, D. S., Antifungal hydrogels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104, 12994-8; (b) Tsifansky, M. D.; Yeo, Y.; Evgenov, O. V.; Bellas, E.; Benjamin, J.; Kohane, D. S., Microparticles for inhalational delivery of antipseudomonal antibiotics. *AAPS Journal* 2008, 10, 254-60; (c) Ciolino, J. B.; Hoare, T. R.; Iwata, N. G.; Behlau, I.; Dohlman, C. H.; Langer, R.; Kohane, D. S., A drug-eluting contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, 50, 3346-42; (d) Ciolino, J. B.; Hudson, S. P.; Mobbs, A. N.; Hoare, T. R.; Iwata, N.; Fink, G. R.; Kohane, D. S., A prototype antifungal contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011, 52 (9), 6286-91; (e) Malavia, N.; Zurakowski, D.; Schroeder, A.; Princiotta, A.; Laury, A.; Epstein-Barash, H.; Sodroski, J.; Langer, R.; Madani, N.; Kohane, D. S., Liposomes for HIV prophylaxis. *Biomaterials* 2011, 32 (33), 8663-8.

10

28. Karande, P.; Jain, A.; Ergun, K.; Kispersky, V.; Mitragotri, S., Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102 (13), 4688-93.

20

29. (a) Karasic, R. B.; Trumpp, C. E.; Gnehm, H. E.; Rice, P. A.; Pelton, S. I., Modification of otitis media in chinchillas rechallenged with nontypable *Haemophilus influenzae* and serological response to outer membrane antigens. *The Journal of infectious diseases* 1985, 151 (2), 273-9; (b) Pelton, S. I.; Figueira, M.; Albut, R.; Stalker, D., Efficacy of linezolid in experimental otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44 (3), 654-7; (c) Babl, F. E.; Pelton, S. I.; Li, Z., Experimental acute otitis media due to nontypeable *Haemophilus influenzae*: comparison of high and low azithromycin doses with placebo. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46 (7), 2194-9; (d) Bouchet, V.; Hood, D. W.; Li, J.; Brisson, J. R.; Randle, G. A.; Martin, A.; Li, Z.; Goldstein, R.; Schweda, E. K.; Pelton, S. I.; Richards, J. C.; Moxon, E. R., Host-derived sialic acid is incorporated into *Haemophilus influenzae* lipopolysaccharide and is a major virulence factor in experimental otitis media. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100 (15), 8898-903; (e) Sabharwal, V.; Figueira, M.; Pelton, S. I.; Pettigrew, M. M., Virulence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6C in experimental otitis media. *Microbes Infect* 2012, 14 (9), 712-8; (f) Sabharwal, V.; Stevenson, A.; Figueira, M.; Orthopoulos, G.; Trzcinski, K.; Pelton, S. I., Capsular switching as a strategy to increase pneumococcal virulence in experimental otitis media

30

40

50

【表 10】

model. *Microbes Infect* 2014, 16 (4), 292-9; (g) Figueira, M.; Moschioni, M.; De Angelis, G.; Barocchi, M.; Sabharwal, V.; Masignani, V.; Pelton, S. I., Variation of pneumococcal Pilus-1 expression results in vaccine escape during Experimental Otitis Media [EOM]. *PLoS One* 2014, 9 (1), e83798.

30. Jurcisek, J. A.; Dickson, A. C.; Bruggeman, M. E.; Bakaletz, L. O., In vitro biofilm formation in an 8-well chamber slide. *J Vis Exp* 2011, (47).

31. (a) Perez-Vazquez, M.; Roman, F.; Aracil, B.; Canton, R.; Campos, J., In vitro activities of garenoxacin (BMS-284756) against *Haemophilus influenzae* isolates with different fluoroquinolone susceptibilities. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47 (11), 3539-41; (b) Hirakata, Y.; Ohmori, K.; Mikuriya, M.; Saika, T.; Matsuzaki, K.; Hasegawa, M.; Hatta, M.; Yamamoto, N.; Kunishima, H.; Yano, H.; Kitagawa, M.; Arai, K.; Kawakami, K.; Kobayashi, I.; Jones, R. N.; Kohno, S.; Yamaguchi, K.; Kaku, M., Antimicrobial activities of piperacillin-tazobactam against *Haemophilus influenzae* isolates, including beta-lactamase-negative ampicillin-resistant and beta-lactamase-positive amoxicillin-clavulanate-resistant isolates, and mutations in their quinolone resistance-determining regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53 (10), 4225-30.

32. (a) Kayser, F. H.; Novak, J., In vitro activity of ciprofloxacin against gram-positive bacteria. An overview. *Am J Med* 1987, 82 (4A), 33-9; (b) Patel, S. N.; McGeer, A.; Melano, R.; Tyrrell, G. J.; Green, K.; Pillai, D. R.; Low, D. E., Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55 (8), 3703-8.

33. Jacobs, M. R., How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis* 2003, 7 Suppl 1, S13-20.

34. Barnett, C. S.; Tse, J. Y.; Kohane, D. S., Site 1 sodium channel blockers prolong the duration of sciatic nerve blockade from tricyclic antidepressants. *Pain* 2004, 110 (1-2), 432-8.

35. Christodoulou, P.; Doxas, P. G.; Papadakis, C. E.; Prassopoulos, P.; Maris, T.; Helidonis, E. S., Transtympanic iontophoresis of gadopentetate dimeglumine: Preliminary results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 129 (4), 408-13.

36. Bernards, C. M.; Hill, H. F., Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anesthesiology* 1992, 77, 750-756.

37. (a) Kohane, D. S.; Lipp, M.; Kinney, R. C.; Anthony, D. C.; Louis, D. N.; Lotan, N.; Langer, R., Biocompatibility of lipid-protein-sugar particles containing bupivacaine in the

10

20

30

40

50

【表 1 1】

epineurium. *J Biomed Mater Res* 2002, 59 (3), 450-9; (b) Kohane, D. S.; Lipp, M.; Kinney, R. C.; Lotan, N.; Langer, R., Sciatic nerve blockade with lipid-protein-sugar particles containing bupivacaine. *Pharm Res* 2000, 17 (10), 1243-9; (c) Kohane, D. S.; Smith, S. E.; Louis, D. N.; Colombo, G.; Ghoroghchian, P.; Hunfeld, N. G.; Berde, C. B.; Langer, R., Prolonged duration local anesthesia from tetrodotoxin-enhanced local anesthetic microspheres. *Pain* 2003, 104 (1-2), 415-21; (d) Colombo, G.; Langer, R.; Kohane, D. S., Effect of excipient composition on the biocompatibility of bupivacaine-containing microparticles at the sciatic nerve. *J Biomed Mater Res A* 2004, 68 (4), 651-9; (e) Colombo, G.; Padera, R.; Langer, R.; Kohane, D. S., Prolonged duration local anesthesia with lipid-protein-sugar particles containing bupivacaine and dexamethasone. *J Biomed Mater Res A* 2005, 75A (2), 458-464.

10

38. Pliquett, U.; Prausnitz, M., Electrical Impedance Spectroscopy for Rapid and Noninvasive Analysis of Skin Electroporation. In *Electrochemotherapy, Electrogenethapy, and Transdermal Drug Delivery*, Jaroszeski, M.; Heller, R.; Gilbert, R., Eds. Humana Press: 2000; Vol. 37, pp 377-406.

39. Tang, H.; Mitragotri, S.; Blankschtein, D.; Langer, R., Theoretical description of transdermal transport of hydrophilic permeants: application to low-frequency sonophoresis. *J Pharm Sci* 2001, 90 (5), 545-68.

20

40. Kushner, J.; Blankschtein, D.; Langer, R., Experimental demonstration of the existence of highly permeable localized transport regions in low-frequency sonophoresis. *J Pharm Sci* 2004, 93 (11), 2733-45.

41. Hecht, E.; Mortensen, K.; Gradzielski, M.; Hoffmann, H., Interaction of ABA block copolymers with ionic surfactants: influence on micellization and gelation. *The Journal of Physical Chemistry* 1995, 99 (13), 4866-4874.

30

42. (a) Wetton, R. E.; Allen, G., The dynamic mechanical properties of some polyethers. *Polymer* 1966, 7 (7), 331-365; (b) Jones, D. S.; Bruschi, M. L.; de Freitas, O.; Gremião, M. P. D.; Lara, E. H. G.; Andrews, G. P., Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. *International Journal of Pharmaceutics* 2009, 372 (1-2), 49-58.

40

50

【表 1 2】

43. Wan, A. C. A.; Mao, H.-Q.; Wang, S.; Phua, S. H.; Lee, G. P.; Pan, J.; Lu, S.; Wang, J.; Leong, K. W., Poly(phosphoester) ionomers as tissue-engineering scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2004, 70B (1), 91-102.
44. Iwasaki, Y.; Wachiralarpphaithoon, C.; Akiyoshi, K., Novel Thermoresponsive Polymers Having Biodegradable Phosphoester Backbones. *Macromolecules* 2007, 40 (23), 8136-8138.
45. (a) Wen, J.; Mao, H.-Q.; Li, W.; Lin, K. Y.; Leong, K. W., Biodegradable polyphosphoester micelles for gene delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2004, 93 (8), 2142-2157; (b) Li, Q.; Wang, J.; Shahani, S.; Sun, D. D. N.; Sharma, B.; Elisseeff, J. H.; Leong, K. W., Biodegradable and photocrosslinkable polyphosphoester hydrogel. *Biomaterials* 2006, 27 (7), 1027-1034; (c) Zhao, Z.; Wang, J.; Mao, H.-Q.; Leong, K. W., Polyphosphoesters in drug and gene delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2003, 55 (4), 483-499. 10
46. McCormick, C. L.; Sumerlin, B. S.; Lokitz, B. S.; Stempka, J. E., RAFT-synthesized diblock and triblock copolymers: thermally-induced supramolecular assembly in aqueous media. *Soft Matter* 2008, 4 (9), 1760-1773.
47. Bromberg, L., Properties of Aqueous Solutions and Gels of Poly(ethylene oxide)-b-poly(propylene oxide)-b-poly(ethylene oxide)-g-poly(acrylic acid). *The Journal of Physical Chemistry B* 1998, 102 (52), 10736-10744. 20
48. (a) Dumortier, G.; Grossiord, J. L.; Agnely, F.; Chaumeil, J. C., A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res* 2006, 23 (12), 2709-28; (b) Barreiro-Iglesias, R.; Bromberg, L.; Temchenko, M.; Hatton, T. A.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A., Pluronic-g-poly(acrylic acid) copolymers as novel excipients for site specific, sustained release tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005, 26 (5), 374-385; (c) Cole, M. L.; Whateley, T. L., Interaction of Nonionic Block Copolymeric (Poloxamer) Surfactants with Poly (Acrylic Acid), Studied by Photon Correlation Spectroscopy. *Journal of Colloid and Interface Science* 1996, 180 (2), 421-427. 30
49. Kohane, D. S.; Plesnila, N.; Thomas, S. S.; Le, D.; Langer, R.; Moskowitz, M. A., Lipid-sugar particles for intracranial drug delivery: safety and biocompatibility. *Brain Res* 2002, 946 (2), 206-13.
50. Gabriel, D.; Monteiro, I. P.; Huang, D.; Langer, R.; Kohane, D. S., A photo-triggered layered surface coating producing reactive oxygen species. *Biomaterials* 2013, 34, 9763-9769. 40

【表 1 3】

51. Sabharwal, V.; Ram, S.; Figueira, M.; Park, I. H.; Pelton, S. I., Role of complement in host defense against pneumococcal otitis media. *Infect Immun* 2009, 77 (3), 1121-7.
52. Novotny, L. A.; Clements, J. D.; Bakaletz, L. O., Kinetic analysis and evaluation of the mechanisms involved in the resolution of experimental nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced otitis media after transcutaneous immunization. *Vaccine* 2013, 31 (34), 3417-26. 50

【0420】

均等物および範囲

請求の範囲において、「a」、「an」および「the」などの冠詞は、反対であることが示されない限りまたは文脈から他に明らかでない限り、1つまたは1つより多くを意味し得る。群の1つ以上のメンバーの間に「or」を含む請求の範囲または記載は、反対であることが示されない限りまたは文脈から他に明らかでない限り、群のメンバーのうちの1つ、1つより多く、または全てが、所与の生成物またはプロセス中に存在するか、それにおいて使用されるか、またはそれ以外に関連する場合に、満たされるとみなされる。本発明は、群のメンバーのうちの正確に1つが、所与の生成物またはプロセス中に存在するか、それにおいて使用されるか、またはそれ以外に関連する態様を含む。本発明は、群のメンバーのうちの1つより多く、または全てが、所与の生成物またはプロセス中に存在するか、それにおいて使用されるか、またはそれ以外に関連する態様を含む。

10

【0421】

さらに、本発明は、列記される請求項のうちの1つ以上からの1つ以上の限定、要素、条項および記述的用語が、別の請求項に導入される、全てのバリエーション、組み合わせおよび並び替えを包含する。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項を、同じ基礎請求項に従属する任意の他の請求項において見出される1つ以上の限定を含むように改変することができる。要素がリストとして、例えばマーカッシュ群形式において提示される場合、要素の各々の亜群もまた開示され、任意の要素を、当該群から取り除くことができる。一般に、本発明または本発明の側面が、特定の要素および／または特徴を含むものとして言及される場合には、本発明または本発明の側面のある態様は、かかる要素および／または特徴からなるか、またはこれから本質的になることが、理解されるべきである。簡略化を目的として、これらの態様は、本明細書においてこの言葉では具体的には記載されていない。また、用語「含む(comprising)」および「含む(containing)」は、オープンであることを意図され、さらなる要素またはステップの包含を許容することに留意する。範囲が示される場合、終点は含まれる。さらに、他に示されない限りまたは文脈および当業者の理解から他に明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈が明らかに別段に指定しない限り、本発明の異なる態様において記述される範囲内の任意の値および部分範囲を、当該範囲の下限の単位の10分の1まで、仮定することができる。

20

【0422】

本願は、発行された特許、公開された特許出願、学術雑誌の記事、および他の刊行物を参照し、これらの全ては、本明細書において参考として援用される。援用される参考文献のうちの任意のものと本明細書との間に矛盾が存在する場合、本明細書が支配するべきである。さらに、先行技術中に該当する本発明の任意の特定の態様は、請求項のうちの1つ以上から明示的に除外することができる。かかる態様は、当業者に公知であるものとみなされるため、それらは、除外が本明細書において明示的に記載されていない場合であったも、除外することができる。本発明の任意の特定の態様は、先行技術の存在に関係するか否かに関わらず、任意の理由により任意の請求項から除外することができる。

30

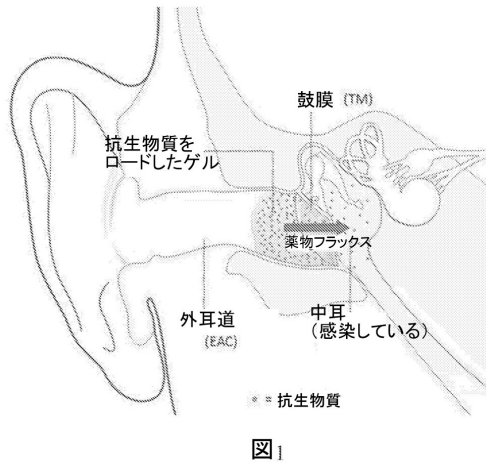
【0423】

当業者は、本明細書において記載される具体的な態様に対する多くの均等物を認識するか、または慣用的な実験のみを用いてこれらを確認することができる。本明細書において記載される本発明の態様の範囲は、上の説明に限定されることは意図されず、むしろ、添付の請求の範囲において記載されるとおりである。当業者は、以下の請求の範囲において定義されるとおりの本発明の精神および範囲から解離することなく、この記載に対して多様な変更および改変を行うことができることを理解するであろう。

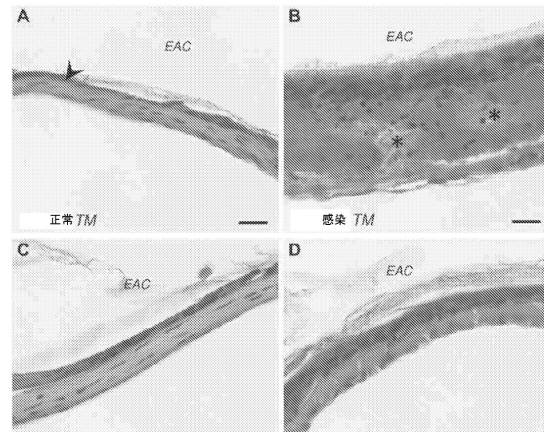
40

【図面】

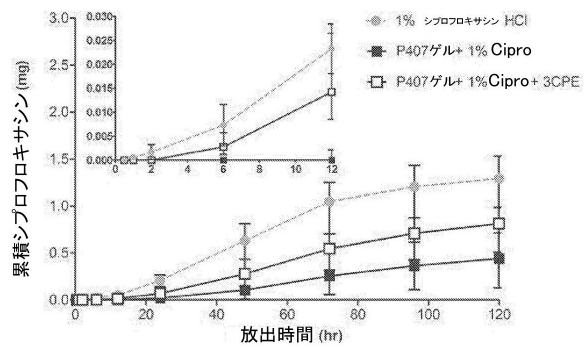
【図 1】



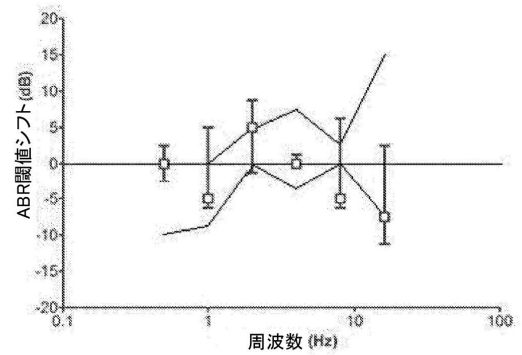
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

20

30

40

50

【図 5】

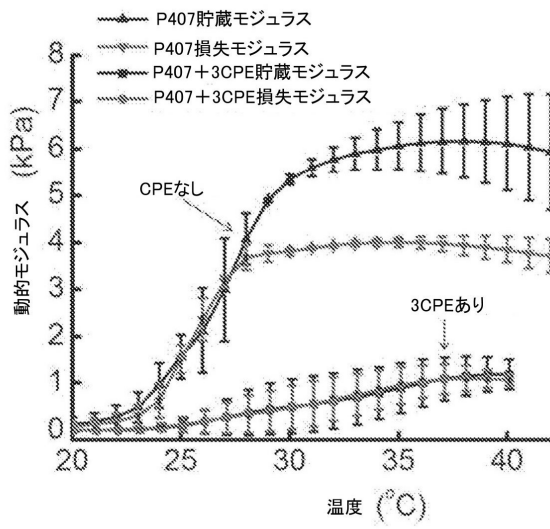


図 5

【図 6】

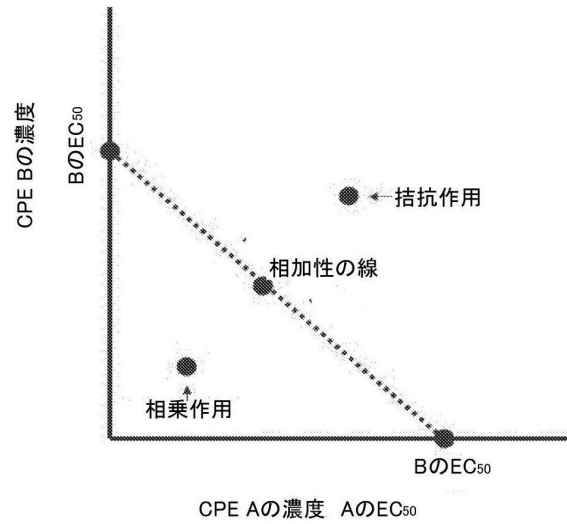


図 6

【図 7】

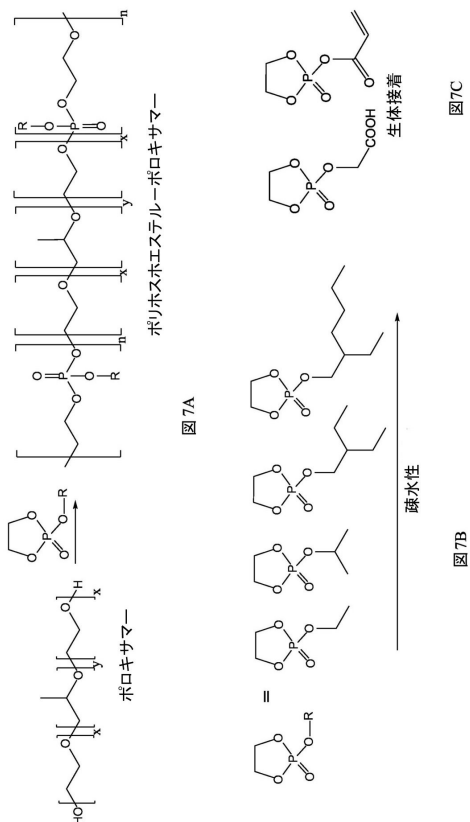


図 7A

図 7B

【図 8】

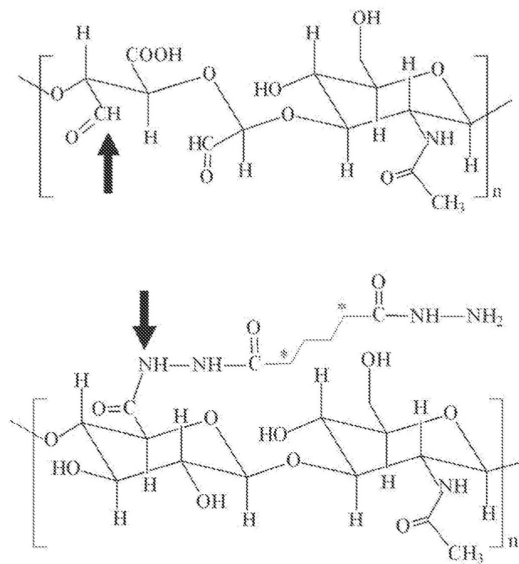


図 8

10

20

30

40

50

【図 9】

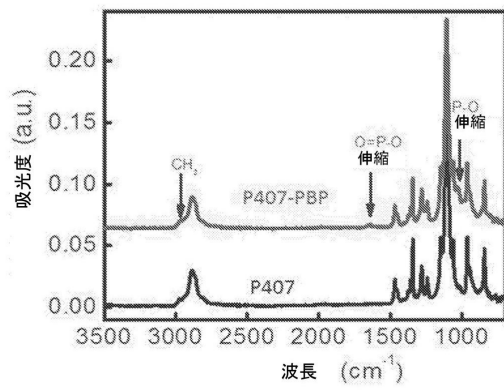


図 9

【図 10】

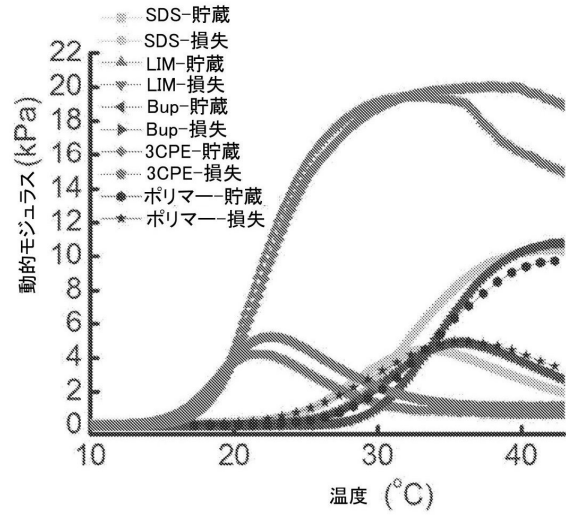


図10

【図 11 - a】

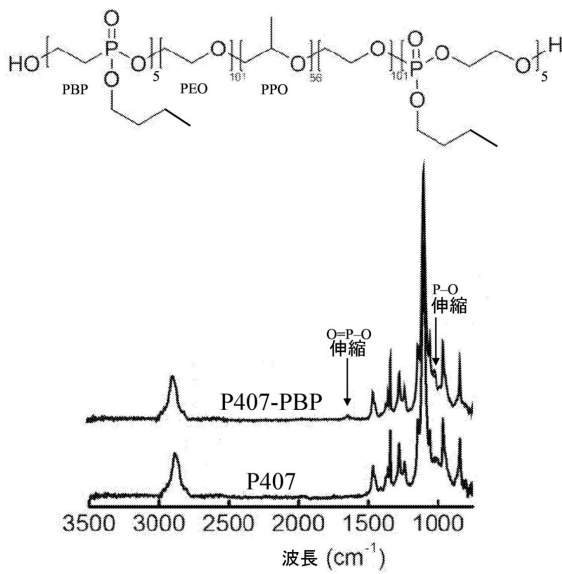


図 11A

【図 11 - b】

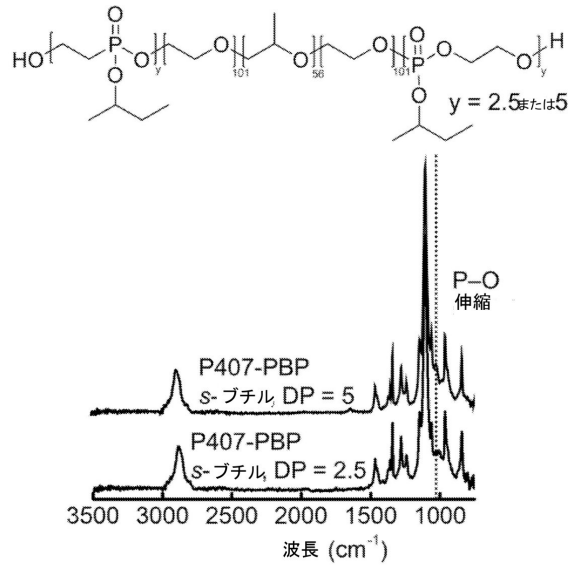


図 11B

10

20

30

40

50

【図 12-a】

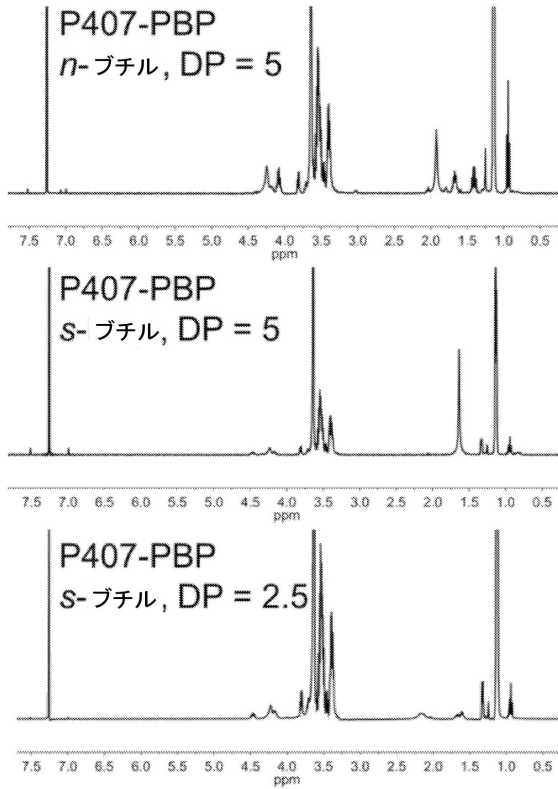


図 12A

【図 12-b】

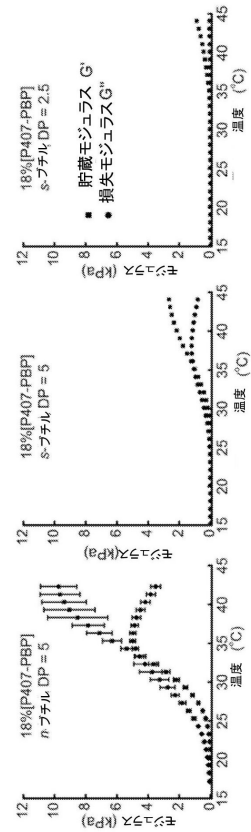


図 12B

【図 13】

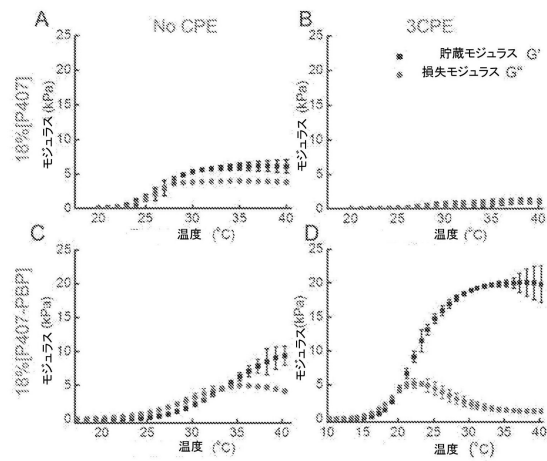


図 13

【図 14】

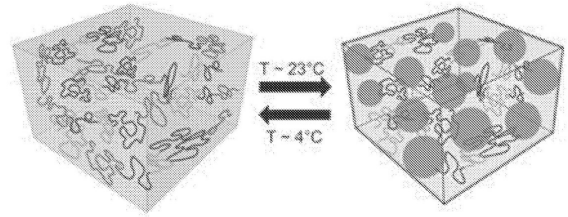


図 14

10

20

30

40

50

【図 15】

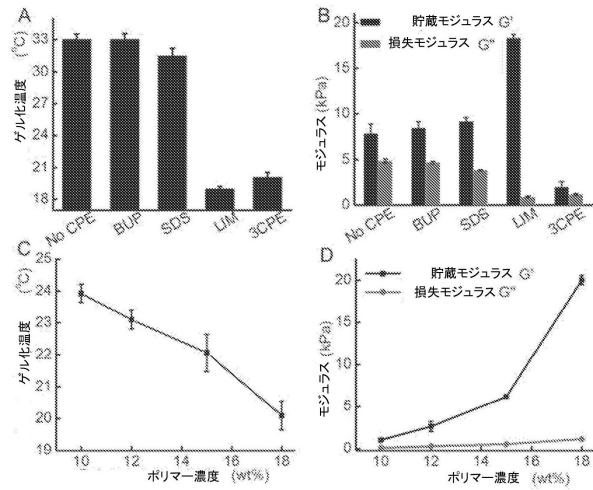


図 15

【図 16】

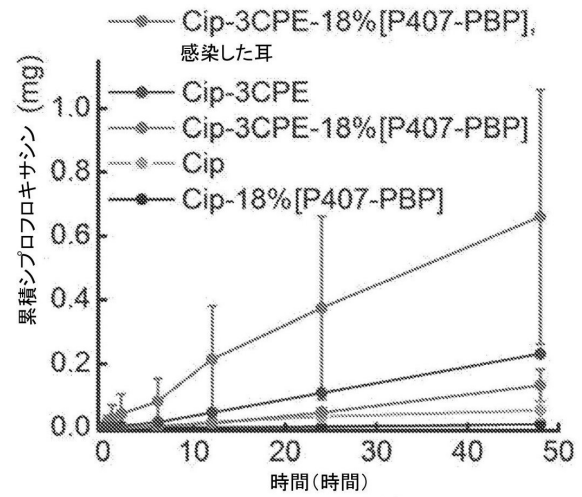


図 16

【図 17】

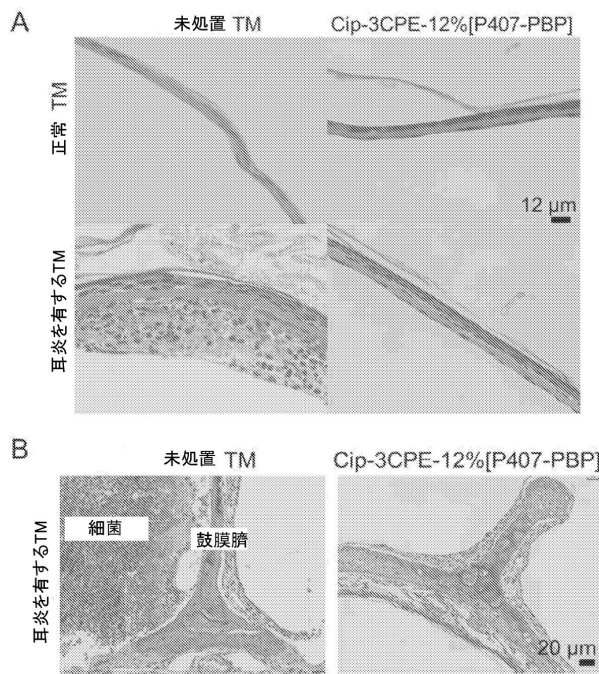


図 17

【図 18】

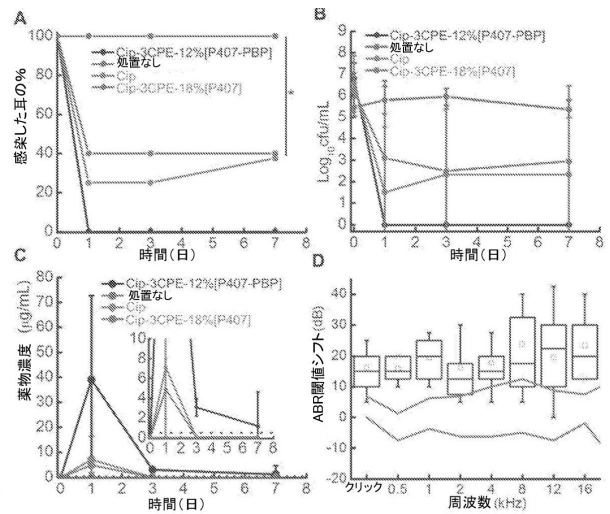


図 18

10

20

30

40

50

【図 19】

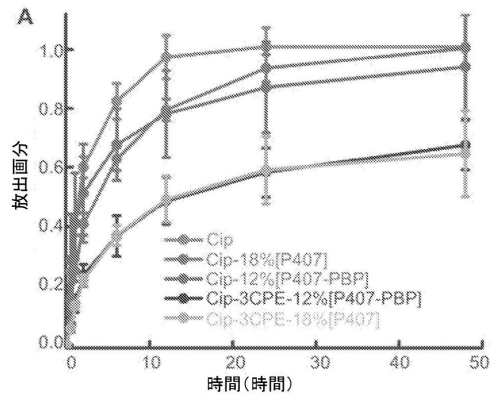


図 19

【図 20 - a】

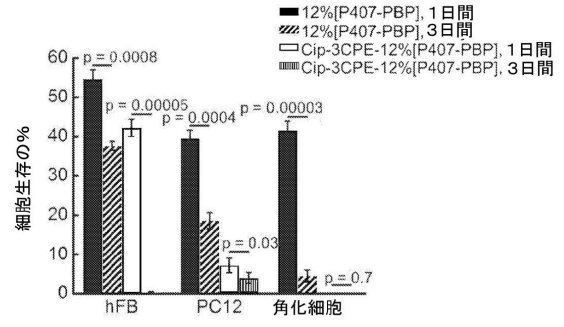


図 20A

10

【図 20 - b】

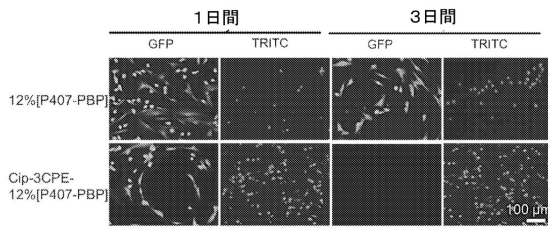


図 20B

【図 20 - c】

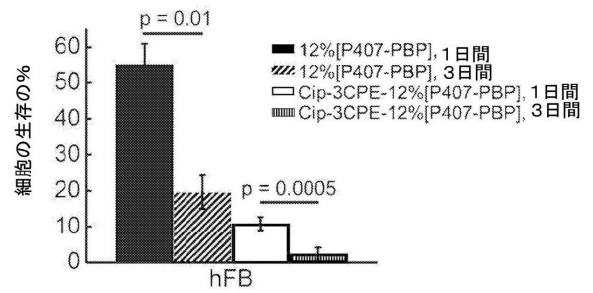


図 20C

20

30

40

50

【図 2 1】

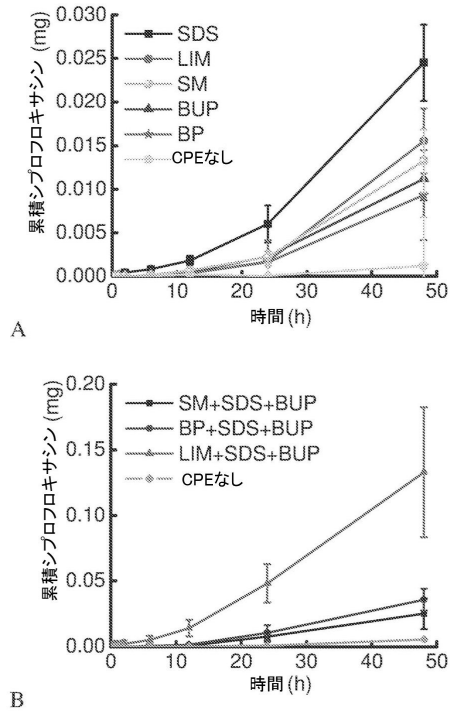


図 21

【図 2 2】

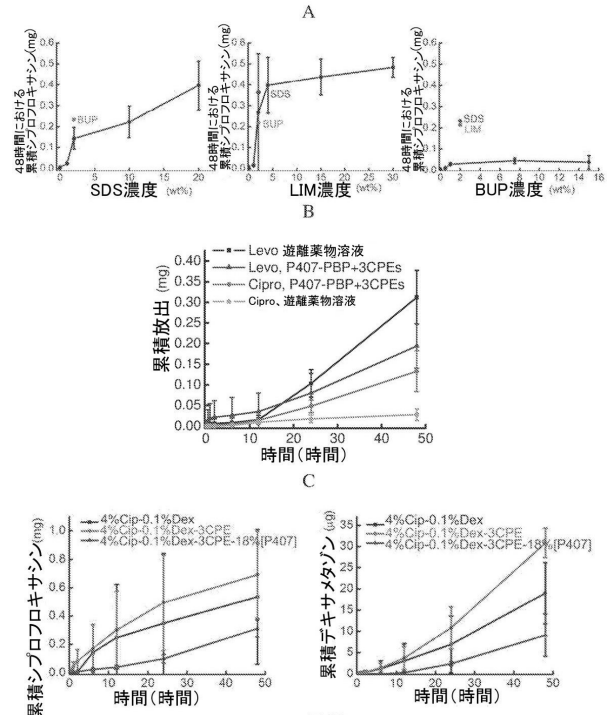


図 22

【図 2 3】

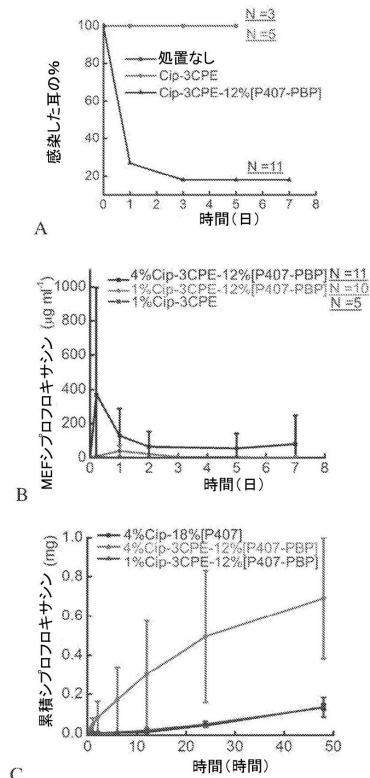


図 23

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00

(72)発明者 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 1、ニュートン、ウィラード ストリート 1 1 9
ヤン, ロン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9、ケンブリッジ、マーケット ストリート 4 7
、ユニット 1

(72)発明者 リン, リリー, ユン

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 3 2、オースティン、マジェスティック オークス ドライブ
1 2 9 1 7

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献

国際公開第2 0 0 9 / 1 4 2 7 1 9 (WO, A 3)

Biomaterials, 2013年, Vol.34, p.1281-1288

Journal of Polymer Science: PartA: Polymer Chemistry, 2009年, Vol.47, No.22, p.6168-6
179

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)