

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成27年10月15日(2015.10.15)

【公表番号】特表2014-527071(P2014-527071A)

【公表日】平成26年10月9日(2014.10.9)

【年通号数】公開・登録公報2014-056

【出願番号】特願2014-528610(P2014-528610)

【国際特許分類】

C 0 7 F	9/40	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	9/127	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/282	(2006.01)
A 6 1 K	31/513	(2006.01)
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)
A 6 1 K	49/00	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
C 0 8 G	65/335	(2006.01)

【F I】

C 0 7 F	9/40	C S P E
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	9/127	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/28	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	49/00	A
A 6 1 K	49/02	A
A 6 1 K	31/337	
C 0 7 F	9/40	C
C 0 8 G	65/335	

【手続補正書】

【提出日】平成27年8月28日(2015.8.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

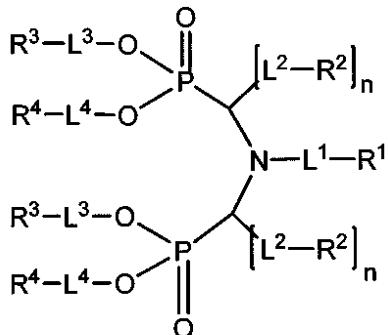
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式:

【化45】



(式中、

 L^1 、 L^2 、 L^3 および L^4 はそれぞれ、独立して、結合および連結基からなる群より選択され； R^1 は、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤、ステルス剤および四脚型提示成分からなる群より選択され； R^2 はそれぞれ、独立して、ステルス剤、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、カルボン酸またはカルボン酸エステル、ホスホン酸またはホスホン酸エステル、スルホン酸またはスルホン酸エステル、およびヒドロキシからなる群より選択され； R^3 および R^4 はそれぞれ、独立して、H、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され、ここで、 R^3 または R^4 の少なくとも1つは、H以外であり； n は、0 ~ 2 の整数である)の化合物。

【請求項2】

 L^1 、 L^2 、 L^3 および L^4 の少なくとも1つが、親水性非免疫原性水溶性連結基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記親水性非免疫原性水溶性連結基が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリカルボキシラート、多糖およびデキストランからなる群より選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

前記標的化剤がアプタマーである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

前記診断剤が、放射性作用物質、蛍光剤または造影剤である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

前記ステルス剤が、デンドリマー、ポリアルキレンオキシド、ポリビニルアルコール、ポリカルボキシラート、多糖およびヒドロキシアルキルデンプンからなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

前記ステルス剤がポリアルキレンオキシドである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

前記ポリアルキレンオキシドが、PEG₁₀₀ ~ PEG₁₀₀₀₀ の範囲のポリエチレングリコール(PEG)である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

前記ポリアルキレンオキシドが、PEG₁₀₀、PEG₅₀₀、PEG₁₀₀₀、PEG₂₀₀₀、PEG₅₀₀₀ および PEG₁₀₀₀₀ からなる群より選択されるポリエチ

ングリコール(PEG)である、請求項6に記載の化合物。

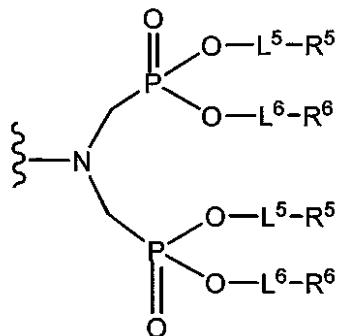
【請求項10】

前記ステルス剤が、連結基で互いに連結された少なくとも2つのPEG分子を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R¹が、式：

【化46】



(式中、

L⁵およびL⁶はそれぞれ、独立して、結合および連結基からなる群より選択され；R⁵およびR⁶はそれぞれ、独立して、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択される)を有する四脚型提示成分である、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

R³およびR⁴がそれぞれ、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

R¹がステルス剤であり；R³およびR⁴がそれぞれ結合成分であり、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択され、ここで、該結合成分がナノ粒子に結合している、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

前記脂質が、飽和C₁₀-C₂₂アルキルまたは不飽和C₁₀-C₂₂アルキルである、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

nが0である、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

R¹が結合成分であり；R³およびR⁴が、独立して、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

R¹が、PEG₁₀₀、PEG₅₀₀、PEG₁₀₀₀、PEG₂₀₀₀、PEG₅₀₀₀およびPEG₁₀₀₀₀からなる群より選択されるステルス剤である、請求項1に記載の化合物。

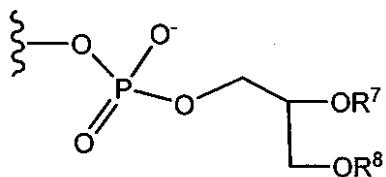
【請求項18】

R¹が結合成分であり、該結合成分がリン脂質である、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

前記リン脂質が、式：

【化47】



(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ、独立して、飽和C₁～C₄アルキル基もしくは不飽和C₁～C₄アルキル基または飽和C₁～C₄アルカノイル基もしくは不飽和C₁～C₄アルカノイル基、および置換飽和C₁～C₄アルキル基もしくは置換不飽和C₁～C₄アルキル基または置換飽和C₁～C₄アルカノイル基もしくは置換不飽和C₁～C₄アルカノイル基からなる群より選択される)を有する、請求項18に記載の化合物。

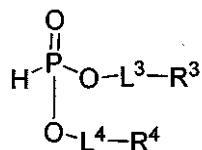
【請求項20】

R¹およびR²がそれぞれステルス剤であり；R³およびR⁴がそれぞれ、脂質およびコレステロールからなる群より独立して選択される結合成分であり；nが1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項21】

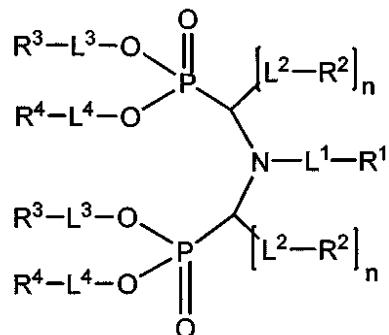
ホスホン酸コンジュゲートを調製する方法であって、式：H₂N(L¹)-(R¹)を有する第一アミン化合物、式：O=C[(L²)-(R²)]_nを有するカルボニル化合物、および式：

【化48】



を有するH-ホスホン酸化合物を、式：

【化49】



(式中、

L¹、L²、L³およびL⁴はそれぞれ、独立して、結合および連結基からなる群より選択され；

R¹は、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤、ステルス剤および四脚型提示成分からなる群より選択され；

R²はそれぞれ、独立して、ステルス剤、C₁～C₁₀アルキル、カルボン酸またはカルボン酸エステル、ホスホン酸またはホスホン酸エステル、スルホン酸またはスルホン酸エステル、およびヒドロキシからなる群より選択され；

R³およびR⁴はそれぞれ、独立して、H、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され、ここで、R³またはR⁴の少なくとも1つは、H以外であり；

nは、0～2の整数であり、nが0または1である場合、該カルボニル化合物はアルデヒ

ドである)を有するホスホン酸コンジュゲートを形成するのに十分な条件下で結合させる工程を含む、方法。

【請求項 2 2】

前記第一アミン化合物、前記カルボニル化合物および前記 H - ホスホン酸化合物を、それぞれ 1 : 2 : 2 のモル比で結合させる、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記第一アミン化合物および前記カルボニル化合物を結合させてから、前記 H - ホスホン酸化合物と結合させる、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記 H - ホスホン酸化合物および前記カルボニル化合物を結合させてから、前記第一アミン化合物と結合させる、請求項 2 1 に記載の方法。

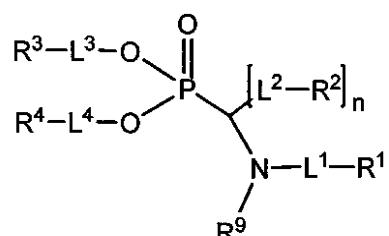
【請求項 2 5】

2 つの前記 H - ホスホン酸化合物を隣接させてリポソームの二重層に結合させてから、前記第一アミン化合物および前記カルボニル化合物と結合させる、請求項 2 1 に記載の方法であって、ここで、R³ および R⁴ がそれぞれ、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択される、方法。

【請求項 2 6】

式 :

【化 5 0】



(式中、

L¹、L²、L³ および L⁴ はそれぞれ、独立して、結合および連結基からなる群より選択され ;

R¹ は、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され ;

R² は、独立して、ステルス剤、C₁ - C₁₀ アルキル、カルボン酸またはカルボン酸エステル、ホスホン酸またはホスホン酸エステル、スルホン酸またはスルホン酸エステル、およびヒドロキシからなる群より選択され ;

R³ および R⁴ はそれぞれ、独立して、H、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され、ここで、R³ または R⁴ の少なくとも 1 つは、H 以外であり ;

R⁹ は、C₁ - C₁₀ アルキル基であり ;

n は、0 ~ 2 の整数である)の化合物。

【請求項 2 7】

R³ および R⁴ がそれぞれ、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択され ; L³ および L⁴ がそれぞれ結合である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

前記脂質が、飽和 C₁₀ - C₂₂ アルキルまたは不飽和 C₁₀ - C₂₂ アルキルである、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R¹ がステルス剤である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

前記ステルス剤が、PEG₁₀₀、PEG₅₀₀、PEG₁₀₀₀、PEG₂₀₀₀、P

E G 5 0 0 0 および P E G 1 0 0 0 からなる群より選択される、請求項 2 9 に記載の化合物。

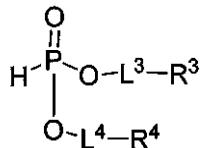
【請求項 3 1】

R⁹ が C₁ - C₆ アルキルであり、L¹ が結合である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

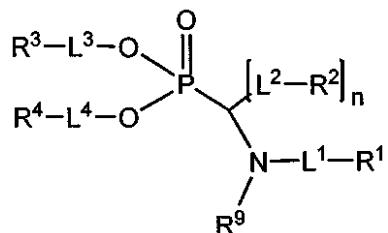
ホスホン酸コンジュゲートを調製する方法であって、式：H N [(L¹) - (R¹)] (R⁵) を有する第二アミン化合物、式：O = C [(L²) - (R²)]_n を有するカルボニル化合物、および式：

【化 5 1】



を有する H - ホスホン酸化合物を、式：

【化 5 2】



(式中、

L¹、L²、L³ および L⁴ はそれぞれ、独立して、結合および連結基からなる群より選択され；

R¹ は、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され；

R² は、独立して、ステルス剤、C₁ - C₁₀ アルキル、カルボン酸またはカルボン酸エステル、ホスホン酸またはホスホン酸エステル、スルホン酸またはスルホン酸エステル、およびヒドロキシからなる群より選択され；

R³ および R⁴ はそれぞれ、独立して、H、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され、ここで、R³ または R⁴ の少なくとも 1 つは、H 以外であり；

R⁹ は、C₁ - C₁₀ アルキル基からなる群より選択され；

n は、0 ~ 2 の整数であり、n が 0 である場合、該カルボニル化合物はホルムアルデヒドである) を有するホスホン酸コンジュゲートを形成するのに十分な条件下で結合させる工程を含む、方法。

【請求項 3 3】

請求項 1 または 2 6 に記載の化合物を含む標的化送達組成物であって、R³ および R⁴ がそれぞれ、ナノ粒子に結合した結合成分であり、R¹ が、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択される、標的化送達組成物。

【請求項 3 4】

前記ナノ粒子がリポソームであり、R³ および R⁴ がそれ respective 該リポソームの二重層に結合しており、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択される、請求項 3 3 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 3 5】

請求項 1 または 2 6 に記載の化合物を含む標的化送達組成物であって、R¹ がナノ粒子またはナノ粒子に結合した結合成分であり、R³ および R⁴ がそれ respective、独立して、標的化

剤、診断剤およびステルス剤より選択される、標的化送達組成物。

【請求項 3 6】

前記ナノ粒子がリポソームであり、R¹が該リポソームの二重層に結合しており、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択される、請求項35に記載の標的化送達組成物。

【請求項 3 7】

被験体におけるがん状態を処置または診断するための請求項33または35に記載の標的化送達組成物であって、該組成物は、該状態を処置または診断するのに十分な治療剤または診断剤を含み、R¹、R³およびR⁴の少なくとも1つが標的化剤である、組成物。

【請求項 3 8】

前記ナノ粒子がリポソームであり、前記治療剤が該リポソームに封入されているか、該リポソームに包埋されているか、または該リポソームに係留されている、請求項37に記載の標的化送達組成物。

【請求項 3 9】

前記治療剤が、ドキソルビシン、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン(gemcitabine)およびタキサンからなる群より選択される抗がん剤である、請求項38に記載の標的化送達組成物。

【請求項 4 0】

標的化治療処置についての被験体の適性を判定するための請求項33または35に記載の標的化送達組成物であって、R¹、R³およびR⁴の少なくとも1つが標的化剤であり、前記ナノ粒子が診断剤を含み、該被験体がイメージングされて該診断剤が検出されることを特徴とする、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

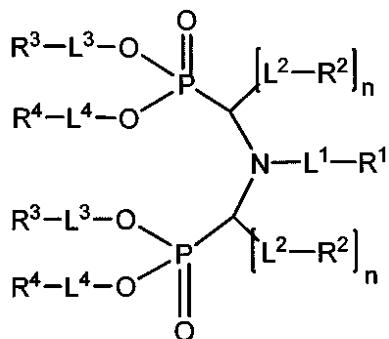
本発明のホスホン酸コンジュゲートおよびそれらの作製方法は、多数の独自の態様を薬物送達および画像診断の領域に提供する。例えば、本発明は、ナノ粒子が、標的化薬物送達に使用され得るステルスナノ粒子へと変換されるのを容易にすることができる化合物を作製するためのロバストかつ簡便な方法を提供する。ある特定の場合では、ホスホン酸コンジュゲートは、ナノ粒子表面のステルス剤の密度を増大させる独自の能力を提供するので、より低い密度で有効ではない場合がある様々なステルス剤の使用について、さらなる柔軟性を可能にことができる。加えて、ホスホン酸コンジュゲートは、ナノ粒子表面の問題のステルス剤または他の成分、例えば標的化剤にさらなる安定性を提供する様式で生成することができる。他の利点の中では、ホスホン酸コンジュゲートは、正荷電基および/または負荷電基を取り込んで、ナノ粒子の表面特性の改変を容易にことができる。改変ナノ粒子を作製する際の柔軟性はまた、特定の治療用途および/または診断用途に適合するようにされたナノ粒子であって、患者への投与後に長期のin vivo半減期を有することができるナノ粒子にすることができる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式:

【化45】



(式中、

 L^1 、 L^2 、 L^3 および L^4 はそれぞれ、独立して、結合および連結基からなる群より選択され； R^1 は、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤、ステルス剤および四脚型提示成分からなる群より選択され； R^2 はそれぞれ、独立して、ステルス剤、C₁ - C₁₀ アルキル、カルボン酸またはカルボン酸エステル、ホスホン酸またはホスホン酸エ斯特ル、スルホン酸またはスルホン酸エ斯特ル、およびヒドロキシからなる群より選択され； R^3 および R^4 はそれぞれ、独立して、H、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され、ここで、 R^3 または R^4 の少なくとも1つは、H以外であり； n は、0 ~ 2 の整数である)の化合物。

(項目2)

 L^1 、 L^2 、 L^3 および L^4 の少なくとも1つが、親水性非免疫原性水溶性連結基である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

前記親水性非免疫原性水溶性連結基が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリカルボキシラート、多糖およびデキストランからなる群より選択される、項目2に記載の化合物。

(項目4)

前記標的化剤がアブタマーである、項目1に記載の化合物。

(項目5)

前記診断剤が、放射性作用物質、蛍光剤または造影剤である、項目1に記載の化合物。

(項目6)

前記ステルス剤が、デンドリマー、ポリアルキレンオキシド、ポリビニルアルコール、ポリカルボキシラート、多糖およびヒドロキシアルキルデンプンからなる群より選択される、項目1に記載の化合物。

(項目7)

前記ステルス剤がポリアルキレンオキシドである、項目6に記載の化合物。

(項目8)

前記ポリアルキレンオキシドが、PEG₁₀₀ ~ PEG₁₀₀₀₀ の範囲のポリエチレングリコール(PEG)である、項目7に記載の化合物。

(項目9)

前記ポリアルキレンオキシドが、PEG₁₀₀、PEG₅₀₀、PEG₁₀₀₀、PEG₂₀₀₀、PEG₅₀₀₀ および PEG₁₀₀₀₀ からなる群より選択されるポリエチレングリコール(PEG)である、項目6に記載の化合物。

(項目10)

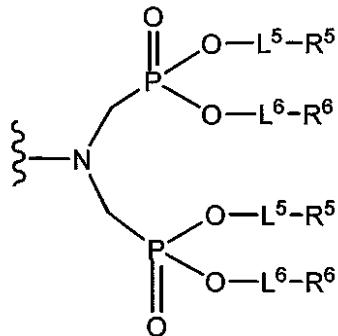
前記ステルス剤が、連結基で互いに連結された少なくとも2つのPEG分子を含む、項目

1に記載の化合物。

(項目11)

R¹が、式：

【化46】



(式中、

L⁵およびL⁶はそれぞれ、独立して、結合および連結基からなる群より選択され；R⁵およびR⁶はそれぞれ、独立して、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択される)を有する四脚型提示成分である、項目1に記載の化合物。

(項目12)

R³およびR⁴がそれぞれ、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択される、項目1に記載の化合物。

(項目13)

R¹がステルス剤であり；R³およびR⁴がそれぞれ結合成分であり、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択され、ここで、該結合成分がナノ粒子に結合している、項目1に記載の化合物。

(項目14)

前記脂質が、飽和C₁₀-C₂₂アルキルまたは不飽和C₁₀-C₂₂アルキルである、項目13に記載の化合物。

(項目15)

nが0である、項目14に記載の化合物。

(項目16)

R¹が結合成分であり；R³およびR⁴が、独立して、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択される、項目1に記載の化合物。

(項目17)

R¹が、PEG₁₀₀、PEG₅₀₀、PEG₁₀₀₀、PEG₂₀₀₀、PEG₅₀₀₀およびPEG₁₀₀₀₀からなる群より選択されるステルス剤である、項目1に記載の化合物。

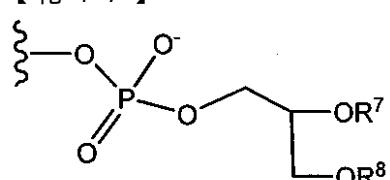
(項目18)

R¹が結合成分であり、該結合成分がリン脂質である、項目1に記載の化合物。

(項目19)

前記リン脂質が、式：

【化47】



(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ、独立して、飽和C₁₀₋₂₄アルキル基もしくは不飽和C₁₀₋₂₄アルキル基または飽和C₁₀₋₂₄アルカノイル基もしくは不飽和C₁₀₋₂₄アルカノイル基、および置換飽和C₁₀₋₂₄アルキル基もしくは置換不飽和C₁₀₋₂₄アルキル基または置換飽和C₁₀₋₂₄アルカノイル基もしくは置換不飽和C₁₀₋₂₄アルカノイル基からなる群より選択される)を有する、項目18に記載の化合物。

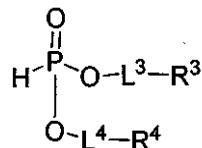
(項目20)

R¹およびR²がそれぞれステルス剤であり；R³およびR⁴がそれぞれ、脂質およびコレステロールからなる群より独立して選択される結合成分であり；nが1である、項目1に記載の化合物。

(項目21)

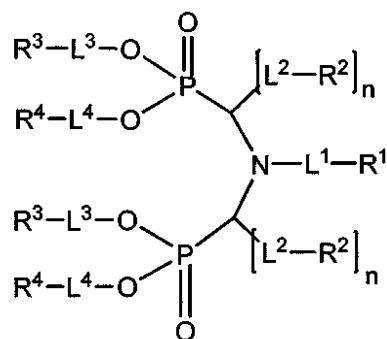
ホスホン酸コンジュゲートを調製する方法であって、式：H₂N(L¹)-(R¹)を有する第一アミン化合物、式：O=C[(L²)-(R²)]_nを有するカルボニル化合物、および式：

【化48】



を有するH-ホスホン酸化合物を、式：

【化49】



(式中、L¹、L²、L³およびL⁴はそれぞれ、独立して、結合および連結基からなる群より選択され；

R¹は、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤、ステルス剤および四脚型提示成分からなる群より選択され；

R²はそれぞれ、独立して、ステルス剤、C_{1-C10}アルキル、カルボン酸またはカルボン酸エステル、ホスホン酸またはホスホン酸エステル、スルホン酸またはスルホン酸エステル、およびヒドロキシからなる群より選択され；

R³およびR⁴はそれぞれ、独立して、H、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され、ここで、R³またはR⁴の少なくとも1つは、H以外であり；

nは、0～2の整数であり、nが0または1である場合、該カルボニル化合物はアルデヒドである)を有するホスホン酸コンジュゲートを形成するのに十分な条件下で結合させる工程を含む、方法。

(項目22)

前記第一アミン化合物、前記カルボニル化合物および前記H-ホスホン酸化合物を、それ

それ 1 : 2 : 2 のモル比で結合させる、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記第一アミン化合物および前記カルボニル化合物を結合させてから、前記 H - ホスホン酸化合物と結合させる、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記 H - ホスホン酸化合物および前記カルボニル化合物を結合させてから、前記第一アミン化合物と結合させる、項目 2 1 に記載の方法。

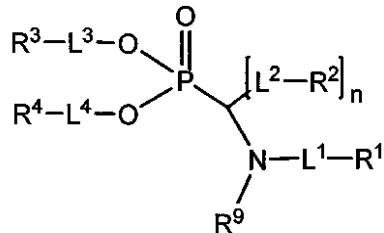
(項目 2 5)

2 つの前記 H - ホスホン酸化合物を隣接させてリポソームの二重層に結合させてから、前記第一アミン化合物および前記カルボニル化合物と結合させる、項目 2 1 に記載の方法であって、ここで、R³ および R⁴ がそれぞれ、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択される、方法。

(項目 2 6)

式 :

【化 5 0】



(式中、

L¹、L²、L³ および L⁴ はそれぞれ、独立して、結合および連結基からなる群より選択され；

R¹ は、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され；

R² は、独立して、ステルス剤、C₁ - C₁₀ アルキル、カルボン酸またはカルボン酸エステル、ホスホン酸またはホスホン酸エステル、スルホン酸またはスルホン酸エステル、およびヒドロキシからなる群より選択され；

R³ および R⁴ はそれぞれ、独立して、H、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され、ここで、R³ または R⁴ の少なくとも 1 つは、H 以外であり；

R⁹ は、C₁ - C₁₀ アルキル基であり；

n は、0 ~ 2 の整数である) の化合物。

(項目 2 7)

R³ および R⁴ がそれぞれ、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択され； L³ および L⁴ がそれぞれ結合である、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 2 8)

前記脂質が、飽和 C₁₀ - C₂₂ アルキルまたは不飽和 C₁₀ - C₂₂ アルキルである、項目 2 7 に記載の化合物。

(項目 2 9)

R¹ がステルス剤である、項目 2 6 に記載の化合物。

(項目 3 0)

前記ステルス剤が、PEG₁₀₀、PEG₅₀₀、PEG₁₀₀₀、PEG₂₀₀₀、PEG₅₀₀₀ および PEG₁₀₀₀₀ からなる群より選択される、項目 2 9 に記載の化合物。

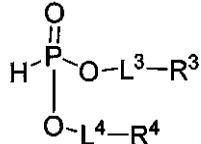
(項目 3 1)

R⁹ が C₁ - C₆ アルキルであり、L¹ が結合である、項目 26 に記載の化合物。

(項目 32)

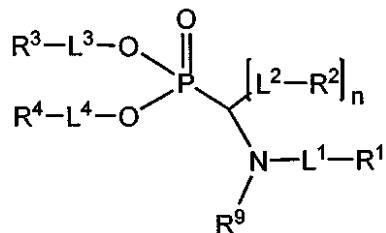
ホスホン酸コンジュゲートを調製する方法であって、式：H N [(L¹) - (R¹)] (R⁵) を有する第二アミン化合物、式：O = C [(L²) - (R²)]_n を有するカルボニル化合物、および式：

【化 51】



を有する H - ホスホン酸化合物を、式：

【化 52】



(式中、

L¹、L²、L³ および L⁴ はそれぞれ、独立して、結合および連結基からなる群より選択され；

R¹ は、ナノ粒子、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され；

R² は、独立して、ステルス剤、C₁ - C₁₀ アルキル、カルボン酸またはカルボン酸エステル、ホスホン酸またはホスホン酸エステル、スルホン酸またはスルホン酸エステル、およびヒドロキシからなる群より選択され；

R³ および R⁴ はそれぞれ、独立して、H、結合成分、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択され、ここで、R³ または R⁴ の少なくとも 1 つは、H 以外であり；

R⁹ は、C₁ - C₁₀ アルキル基からなる群より選択され；

n は、0 ~ 2 の整数であり、n が 0 である場合、該カルボニル化合物はホルムアルデヒドである）を有するホスホン酸コンジュゲートを形成するのに十分な条件下で結合させる工程を含む、方法。

(項目 33)

項目 1 または 26 に記載の化合物を含む標的化送達組成物であって、R³ および R⁴ がそれぞれ、ナノ粒子に結合した結合成分であり、R¹ が、標的化剤、診断剤およびステルス剤からなる群より選択される、標的化送達組成物。

(項目 34)

前記ナノ粒子がリポソームであり、R³ および R⁴ がそれぞれ該リポソームの二重層に結合しており、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択される、項目 33 に記載の標的化送達組成物。

(項目 35)

項目 1 または 26 に記載の化合物を含む標的化送達組成物であって、R¹ がナノ粒子またはナノ粒子に結合した結合成分であり、R³ および R⁴ がそれぞれ、独立して、標的化剤、診断剤およびステルス剤より選択される、標的化送達組成物。

(項目36)

前記ナノ粒子がリポソームであり、R¹が該リポソームの二重層に結合しており、独立して、脂質およびコレステロールからなる群より選択される、項目35に記載の標的化送達組成物。

(項目37)

被験体におけるがん状態を処置または診断するための方法であって、項目33または35に記載の標的化送達組成物であって、該状態を処置または診断するのに十分な治療剤または診断剤を含み、R¹、R³およびR⁴の少なくとも1つが標的化剤である標的化送達組成物を該被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目38)

前記ナノ粒子がリポソームであり、前記治療剤が該リポソームに封入されているか、該リポソームに包埋されているか、または該リポソームに係留されている、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記治療剤が、ドキソルビシン、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン(gemcitabine)およびタキサンからなる群より選択される抗がん剤である、項目38に記載の方法。

(項目40)

標的化治療処置についての被験体の適性を判定する方法であって、項目33または35に記載の標的化送達組成物であって、R¹、R³およびR⁴の少なくとも1つが標的化剤であり、前記ナノ粒子が診断剤を含む、標的化送達組成物を該被験体に投与する工程、および該被験体をイメージングして該診断剤を検出する工程を含む、方法。