

【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8月13日 (2015.8.13)

【公表番号】特表2015-502946(P2015-502946A)

【公表日】平成27年1月29日 (2015.1.29)

【年通号数】公開・登録公報2015-006

【出願番号】特願2014-544914(P2014-544914)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

A 6 1 K 9/51 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 33/24 (2006.01)

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 K 47/44 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 31/445

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 49/02 A

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 K 49/04 A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月19日 (2015.6.19)

【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】

標的化送達組成物であって、

(a) 治療剤もしくは診断剤またはこれらの組み合わせを含むナノキャリア；および

(b) 以下の式を有するコンジュゲート；

$A - (LPEG) - MMP^i$ ；

(式中、

A は前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり；

(LPEG) は、

(i) 1 ~ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基、

(ii) 式 $[(EG)(P)]_m$ を有する連結基であって、ここで、各 EG は、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、P はホスホリルまたはチオホスホリル基であり、m は 1 ~ 20 の整数である、連結基；または

(iii) 式 $-Z^1 - Z^2 - Z^3 -$ を有する連結基であって、ここで、

Z^1 および Z^3 は、定義された長さを有する PEG 成分および W_n からなる群より独立して選択され、ここで、W はアミノ酸であり、下付き文字 n は 0 ~ 3 の整数であり；

Z^2 は、定義された長さを有する PEG 成分ならびに Z^1 および Z^3 をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基からなる群より選択される、連結基；

から選択され、

MMP^i は MMP 酵素阻害剤である)

を含む、標的化送達組成物。

【請求項 2】

(LPEG) が $-Z^1 - Z^2 - Z^3 -$ である、請求項 1 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 3】

Z^1 が W_n であり、 Z^2 が、アミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択され、 Z^3 は定義された長さを有する PEG 成分である、請求項 2 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 4】

前記下付き文字 n が 3 である、請求項 3 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 5】

前記下付き文字 n が 2 である、請求項 3 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 6】

前記下付き文字 n が 1 である、請求項 3 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 7】

前記下付き文字 n が 0 である、請求項 1 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 8】

前記アミノ酸が - アミノ酸である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の標的化送達組成物。

【請求項 9】

前記 - アミノ酸が、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、およびグリシンからなる群より選択される、請求項 8 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 10】

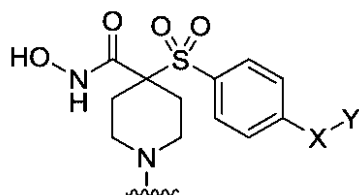
前記 - アミノ酸が、グルタミン酸およびリジンからなる群より選択される、請求項 9 に

記載の標的化送達組成物。

【請求項 1 1】

前記 M M P 阻害剤が、式：

【化 6】



(式中、

X は、O および S からなる群より選択されるメンバーであり；

Y は、ピリジルおよびフェニルからなる群より選択されるメンバーであり、ここで、前記フェニルは、OH、OCH₃、OCF₃、およびCH₃で場合により置換され；

波線は (L P E G) への結合点を示す)

を有する、請求項 1 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 1 2】

前記ナノキャリアが、リポソーム、ミセル、脂質コーティングバブル、およびブロックコポリマーミセルからなる群より選択される、請求項 1 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 1 3】

前記ナノキャリアがステルス剤をさらに含む、請求項 1 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 1 4】

前記ナノキャリアが、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 (g e m c i t i b i n e)、およびタキサンからなる群より選択される治療剤を含む、請求項 1 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 1 5】

前記結合成分が脂質である、請求項 1 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 1 6】

(L P E G) が、式：

- Z¹ - Z² - Z³ -

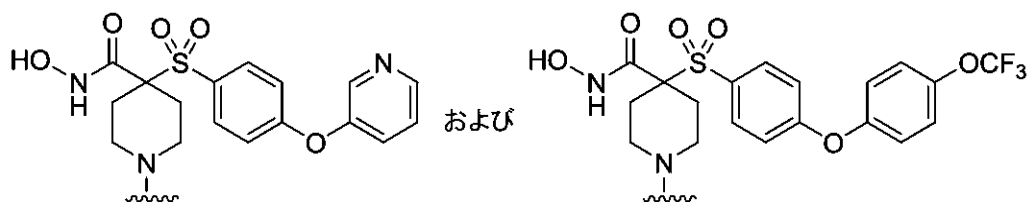
(式中、Z¹ および Z³ の各々が定義された長さを有する P E G 成分であり、Z² が 2 つの P E G 成分をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基である)

を有する、請求項 1 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 1 7】

M M Pⁱ は、

【化 7】

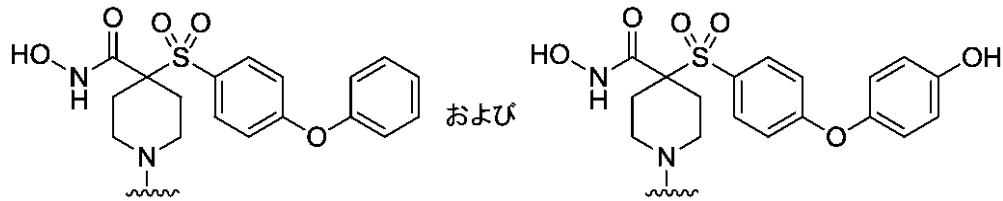


からなる群より選択される、請求項 1 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 1 8】

M M Pⁱ は、

【化 8】



からなる群より選択される、請求項 1 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 19】

- (a) 治療剤もしくは診断剤またはこれらの組み合わせを含むナノキャリア；および
(b) 以下の式を有するコンジュゲート；

$A - (LPEG) - MMP^i$ ；

(式中、

A は前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり；

(LPEG) は、1～3つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基または式 $[(EG)(P)]_m$ を有する連結基であり、ここで、各 EG は、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、P はホスホリルまたはチオホスホリル基であり、m は 1～20 の整数であり；

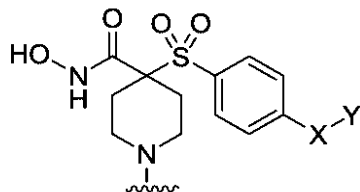
MMP^i は MMP 酵素阻害剤である)

を含む、請求項 1 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 20】

前記 MMP 阻害剤が、式：

【化 9】



(式中、

X は、O および S からなる群より選択されるメンバーであり；

Y は、ピリジルおよびフェニルからなる群より選択されるメンバーであり、ここで、前記フェニルは、OH、OCH₃、OCF₃、および CH₃ で場合により置換され；

波線は (LPEG) への結合点を示す)

を有する、請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 21】

前記ナノキャリアが、リボソーム、ミセル、脂質コーティングバブル、およびブロックコポリマーミセルからなる群より選択される、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 22】

前記ナノキャリアがステルス剤をさらに含む、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 23】

前記ステルス剤がポリ(エチレングリコール)である、請求項 22 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 24】

前記治療剤または診断剤が、前記ナノキャリア内に包埋されているか、前記ナノキャリア内に封入されているか、または前記ナノキャリアに係留されている、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 25】

前記ナノキャリアがリボソームである、請求項 24 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 26】

前記ナノキャリアが、SUV、LUV、およびMLVからなる群より選択されるリボソームである、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 27】

前記ナノキャリアが、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、ゲムシタピン、およびタキサンからなる群より選択される治療剤を含む、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 28】

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 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 29】

前記診断剤が、 ^{111}In -DTPA、 $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -DTPA、および $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -ENPY2 からなる群より選択される放射性作用物質である、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 30】

前記診断剤が蛍光剤である、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 31】

前記診断剤がMR剤またはX線造影剤である、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 32】

前記結合成分が、前記ナノキャリアに共有結合するための官能基を含む、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 33】

前記結合成分が脂質である、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 34】

前記脂質がリン脂質、糖脂質、スフィンゴ脂質、またはコレステロールである、請求項 33 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 35】

前記コンジュゲートのA部分が、前記ナノキャリアの脂質二重層部分に存在する、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 36】

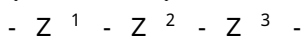
前記ナノキャリアがリボソームである、請求項 35 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 37】

(LPEG) が、1~3つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基である、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 38】

(LPEG) が、式：



(式中、 Z^1 および Z^3 の各々が定義された長さを有するPEG成分であり、 Z^2 が2つのPEG成分をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基である)

を有する、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 39】

Z^1 が、Aに結合したPEG成分であり、PEG₃₄₀₀ およびPEG₅₀₀₀ から選択される、請求項 38 に記載の標的化送達組成物。

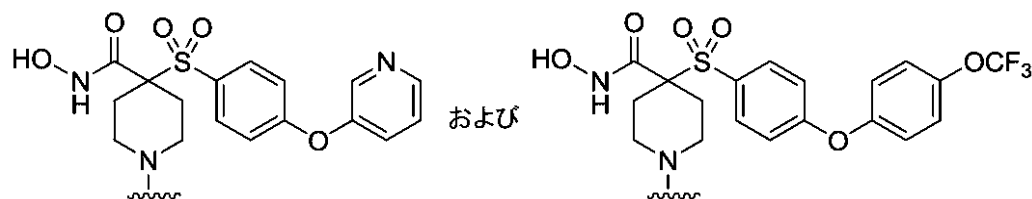
【請求項 40】

Z^3 が、式： $-C(O)-CH_2CH_2-(OCH_2CH_2)_{2-4}NH-$ を有する結合 PEG 成分である、請求項 38 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 41】

MMPⁱ が、

【化 10】

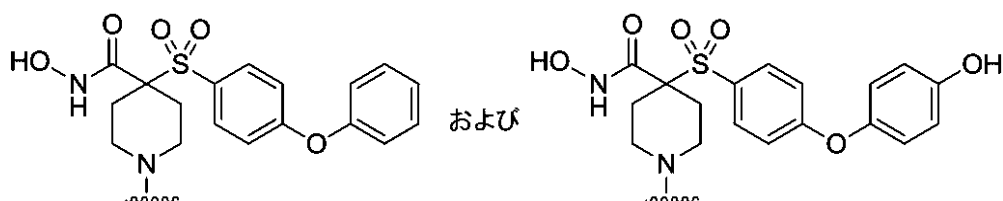


からなる群より選択される、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 42】

MMPⁱ が、

【化 11】



からなる群より選択される、請求項 1 または請求項 19 に記載の標的化送達組成物。

【請求項 43】

以下の式

$A-(LPEG)-MMP^i$

を有するコンジュゲートであって、

式中、

A は前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり；

(LPEG) は、

(i) 1～3つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基、

(ii) 式 $[(EG)(P)]_m$ を有する連結基であって、ここで、各 EG は、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、P はホスホリルまたはチオホスホリル基であり、m は 1～20 の整数である、連結基、または

(iii) 式 $-Z^1-Z^2-Z^3-$ を有する連結基であって、ここで、

Z^1 および Z^3 は、定義された長さを有する PEG 成分および W_n からなる群より独立して選択され、ここで、W はアミノ酸であり、下付き文字 n は 0～3 の整数であり；

Z^2 は、定義された長さを有する PEG 成分ならびに Z^1 および Z^3 をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基からなる群より選択される、連結基；

から選択され、

MMPⁱ は MMP 阻害剤である、

コンジュゲート。

【請求項 44】

以下の式

$A-(LPEG)-MMP^i$

を有するコンジュゲートであって、式中、

A は前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり、

(L P E G) は、1 ～ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基または式 [(E G) (P)] m を有する連結基であり、ここで、各 E G は、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、P はホスホリルまたはチオホスホリル基であり、m は 1 ～ 20 の整数であり、

M M P ⁱ は M M P 阻害剤である、

請求項 43 に記載のコンジュゲート。

【請求項 45】

前記結合成分が脂質である、請求項 43 または請求項 44 に記載のコンジュゲート。

【請求項 46】

前記脂質が、リン脂質、糖脂質、スフィンゴ脂質、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 45 に記載のコンジュゲート。

【請求項 47】

(L P E G) が、1 ～ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基である、請求項 43 または請求項 44 に記載のコンジュゲート。

【請求項 48】

(L P E G) が、式：

- Z ¹ - Z ² - Z ³ -

(式中、Z ¹ および Z ³ の各々が定義された長さを有する P E G 成分であり、Z ² が 2 つの P E G 成分をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基である)

を有する、請求項 43 または請求項 44 に記載のコンジュゲート。

【請求項 49】

Z ¹ が、A に結合した P E G 成分であり、P E G ₃₄₀₀ および P E G ₅₀₀₀ から選択される、請求項 48 に記載のコンジュゲート。

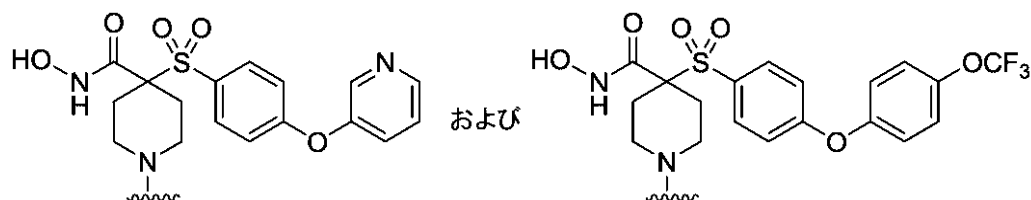
【請求項 50】

Z ³ が、式：- C (O) - C H ₂ C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) ₂₄ N H - を有する結合 P E G 成分である、請求項 48 に記載のコンジュゲート。

【請求項 51】

M M P ⁱ が、

【化 12】

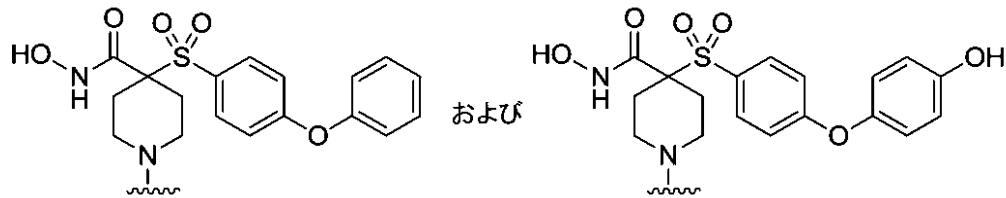


からなる群より選択される、請求項 43 または請求項 44 に記載のコンジュゲート。

【請求項 52】

M M P ⁱ が、

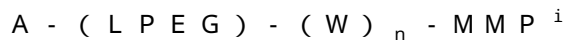
【化 1 3】



からなる群より選択される、請求項 4 3 または請求項 4 4 に記載のコンジュゲート。

【請求項 5 3】

標的化送達組成物の調製方法であって、治療剤または診断剤を含むナノキャリアを、以下の式



を有するコンジュゲート

(式中、A は前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり；

(LPEG) は、

(i) 1 ~ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基、

(ii) 式 $[(EG)(P)]_m$ を有する連結基であって、ここで、各 EG は、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、P はホスホリルまたはチオホスホリル基であり、m は 1 ~ 20 の整数である、連結基；または

(iii) 式 $-Z^1 - Z^2 - Z^3 -$ を有する連結基であって、ここで、

Z^1 および Z^3 は、定義された長さを有する PEG 成分および W_n からなる群より独立して選択され、ここで、W はアミノ酸であり、下付き文字 n は 0 ~ 3 の整数であり；

Z^2 は、定義された長さを有する PEG 成分ならびに Z^1 および Z^3 をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基からなる群より選択される、連結基；

から選択され、

MMP^i は MMP 阻害剤である)

に結合させる工程を含む、方法。

【請求項 5 4】

治療剤または診断剤を含むナノキャリアを、以下の式



を有するコンジュゲート

(式中、

A は前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり；

(LPEG) は、1 ~ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基または式 $[(EG)(P)]_m$ を有する連結基であり、ここで、各 EG は、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、P はホスホリルまたはチオホスホリル基であり、m は 1 ~ 20 の整数であり；

MMP^i は MMP 阻害剤である)

に結合させる工程を含む、請求項 5 3 に記載の標的化送達組成物の調製方法。

【請求項 5 5】

前記結合成分が脂質である、請求項 5 3 または請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記脂質が、リン脂質、糖脂質、スフィンゴ脂質、コレステロール、またはコレステロー

ル誘導体である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記コンジュゲートの A 部分が、前記ナノキャリアの脂質二重層部分に存在する、請求項 53 または請求項 54 に記載の方法。

【請求項 58】

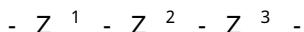
前記ナノキャリアがリポソームである、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 59】

(LPEG) が、1～3つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基である、請求項 53 または請求項 54 に記載の方法。

【請求項 60】

(LPEG) が、式：



(式中、 Z^1 および Z^3 の各々が定義された長さを有する PEG 成分であり、 Z^2 が 2 つの PEG 成分をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基である)

を有する、請求項 53 または請求項 54 に記載の方法。

【請求項 61】

Z^1 が、A に結合した PEG 成分であり、PEG₃₄₀₀ および PEG₅₀₀₀ から選択される、請求項 60 に記載の方法。

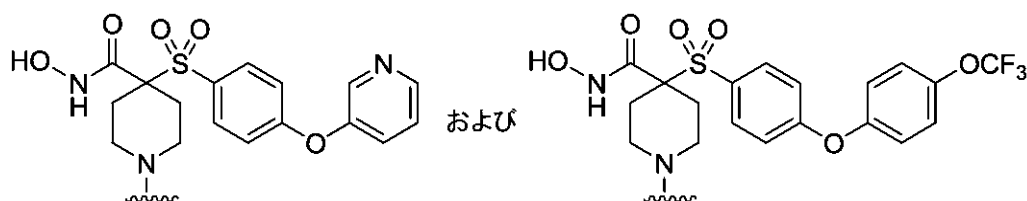
【請求項 62】

Z^3 が、式： $-C(O)-CH_2CH_2-(OCH_2CH_2)_{2-4}NH-$ を有する結合 PEG 成分である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 63】

MMPI が、

【化 14】

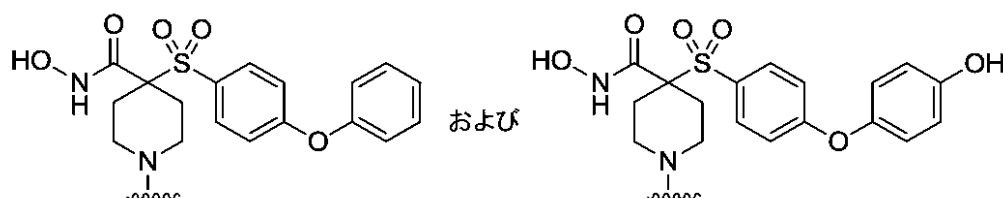


からなる群より選択される、請求項 53 または請求項 54 に記載の方法。

【請求項 64】

MMPI が、

【化 15】



からなる群より選択される、請求項 53 または請求項 54 に記載の方法。

【請求項 65】

被験体におけるがん状態を処置または診断するための組成物であって、請求項 1 に記載の標的化送達組成物を含み、前記治療剤または診断剤が前記状態を処置または診断するのに十分であることを特徴とする、組成物。

【請求項 66】

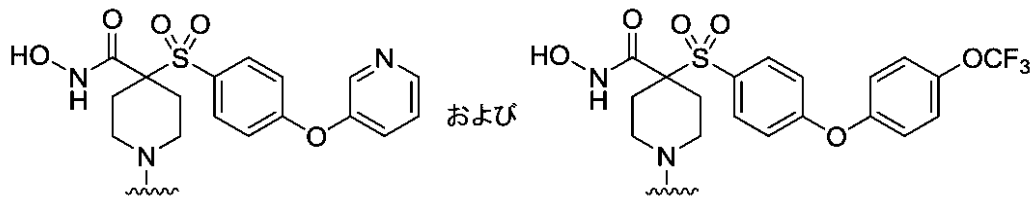
被験体におけるがん状態を処置または診断するための組成物であって、請求項 19 に記載

の標的化送達組成物を含み、前記治療剤または診断剤が前記状態を処置または診断するのに十分であることを特徴とする、組成物。

【請求項 67】

MMPⁱ が、

【化 16】

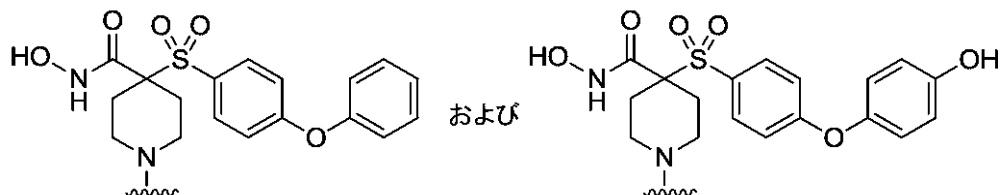


からなる群より選択される、請求項 65 または請求項 66 に記載の組成物。

【請求項 68】

MMPⁱ が、

【化 17】



からなる群より選択される、請求項 65 または請求項 66 に記載の組成物。

【請求項 69】

前記ナノキャリアが、抗がん剤内に包埋されているか、抗がん剤内に封入されているか、または抗がん剤に係留されており、前記抗がん剤が、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、およびタキサンからなる群より選択される、請求項 65 または請求項 66 に記載の組成物。

【請求項 70】

標的化治療処置に対する被験体の適性を判定するための組成物であって、請求項 1 に記載の標的化送達組成物であって、前記ナノキャリアが診断剤を含む、組成物を含み、

前記被験体をイメージングして前記診断剤を検出することを特徴とする、組成物。

【請求項 71】

標的化治療処置に対する被験体の適性を判定するための組成物であって、請求項 19 に記載の標的化送達組成物であって、前記ナノキャリアが診断剤を含む、標的化送達組成物を含み、

前記被験体をイメージングして前記診断剤を検出することを特徴とする、組成物。

【請求項 72】

治療剤を被験体に送達するための組成物であって、請求項 1 に記載のコンジュゲートを含み、前記組成物が治療剤を含む、組成物。

【請求項 73】

治療剤を被験体に送達するための組成物であって、請求項 19 に記載のコンジュゲートを含み、前記組成物が治療剤を含む、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】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

標的化送達組成物、ならびにこのような組成物の作製方法および使用方法は、多数の利点を薬物送達および画像診断の領域にもたらす。例えば、標的化送達組成物の連結基を、個別のモノマー数を有するように合成し、例えば、特定の長さおよび/または化学的特性を提供するように調整することができる。さらに、連結基は、完全にカスタマイズ可能であり、1つのモノマー型のみまたは複数のモノマー型を任意の順序で含むように調製され得る。連結基を、簡単な自動化合成を可能にする固相支持体上に合成することもできる。連結基に加えて、標的化送達組成物を使用して、通常の投薬量で投与した場合に患者にその他の点で有毒であり得る用量よりも低い用量での剤の利用によってより有効に疾患を処置することができる。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目1)

標的化送達組成物であって、

(a) 治療剤もしくは診断剤またはこれらの組み合わせを含むナノキャリア；および

(b) 以下の式を有するコンジュゲート：

$A - (LPEG) - MMP^i$ ；

(式中、

Aは前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり；

(LPEG)は、

(i) 1～3つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基、

(ii) 式 $[(EG)(P)]_m$ を有する連結基であって、ここで、各EGは、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、Pはホスホリルまたはチオホスホリル基であり、mは1～20の整数である、連結基；または

(iii) 式 $-Z^1 - Z^2 - Z^3 -$ を有する連結基であって、ここで、

Z^1 および Z^3 は、定義された長さを有するPEG成分および W_n からなる群より独立して選択され、ここで、Wはアミノ酸であり、下付き文字nは0～3の整数であり；

Z^2 は、定義された長さを有するPEG成分ならびに Z^1 および Z^3 をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基からなる群より選択される、連結基；

から選択され、

MMP^i は MMP 酵素阻害剤である)

を含む、標的化送達組成物。

(項目2)

(LPEG)が $-Z^1 - Z^2 - Z^3 -$ である、項目1に記載の標的化送達組成物。

(項目3)

Z^1 が W_n であり、 Z^2 が、アミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択され、 Z^3 は定義された長さを有するPEG成分である、項目2に記載の標的化送達組成物。

(項目4)

前記下付き文字nが3である、項目3に記載の標的化送達組成物。

(項目5)

前記下付き文字nが2である、項目3に記載の標的化送達組成物。

(項目6)

前記下付き文字nが1である、項目3に記載の標的化送達組成物。

(項目 7)

前記下付き文字 n が 0 である、項目 1 に記載の標的化送達組成物。

(項目 8)

前記アミノ酸が - アミノ酸である、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の標的化送達組成物。

(項目 9)

前記 - アミノ酸が、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、およびグリシンからなる群より選択される、項目 8 に記載の標的化送達組成物。

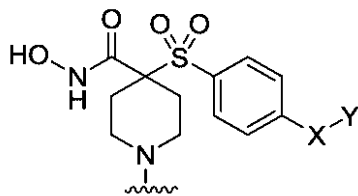
(項目 10)

前記 - アミノ酸が、グルタミン酸およびリジンからなる群より選択される、項目 9 に記載の標的化送達組成物。

(項目 11)

前記 MMP 阻害剤が、式：

【化 6】



(式中、

X は、O および S からなる群より選択されるメンバーであり；

Y は、ピリジルおよびフェニルからなる群より選択されるメンバーであり、ここで、前記フェニルは、OH、OCH₃、OCF₃、および CH₃ で場合により置換され；

波線は (LPEG) への結合点を示す)

を有する、項目 1 に記載の標的化送達組成物。

(項目 12)

前記ナノキャリアが、リポソーム、ミセル、脂質コーティングバブル、およびブロックコポリマーミセルからなる群より選択される、項目 1 に記載の標的化送達組成物。

(項目 13)

前記ナノキャリアがステルス剤をさらに含む、項目 1 に記載の標的化送達組成物。

(項目 14)

前記ナノキャリアが、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、ゲムシタピン (gemcitabine)、およびタキサンからなる群より選択される治療剤を含む、項目 1 に記載の標的化送達組成物。

(項目 15)

前記結合成分が脂質である、項目 1 に記載の標的化送達組成物。

(項目 16)

(LPEG) が、式：

- Z¹ - Z² - Z³ -

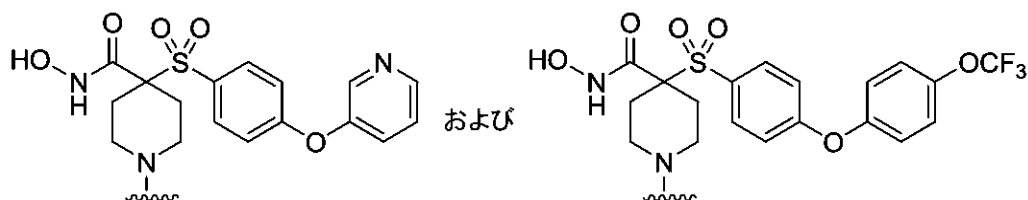
(式中、Z¹ および Z³ の各々が定義された長さを有する PEG 成分であり、Z² が 2 つの PEG 成分をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基である)

を有する、項目 1 に記載の標的化送達組成物。

(項目 17)

MMPⁱ は、

【化 7】

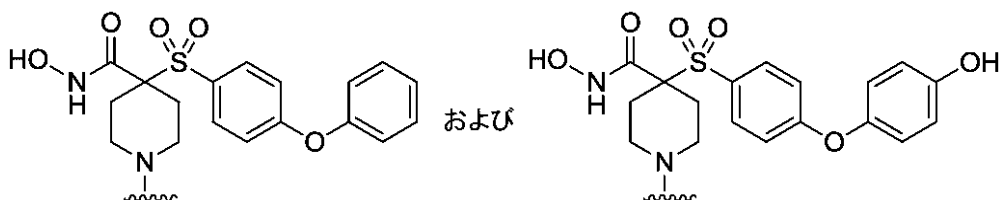


からなる群より選択される、項目 1 に記載の標的化送達組成物。

(項目 1 8)

MMPⁱ は、

【化 8】



からなる群より選択される、項目 1 に記載の標的化送達組成物。

(項目 1 9)

(a) 治療剤もしくは診断剤またはこれらの組み合わせを含むナノキャリア ; および

(b) 以下の式を有するコンジュゲート ;

A - (L P E G) - MMPⁱ ;

(式中、

A は前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり ;

(L P E G) は、1 ~ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基または式 [(E G) (P)]_m を有する連結基であり、ここで、各 E G は、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、P はホスホリルまたはチオホスホリル基であり、m は 1 ~ 20 の整数であり ;

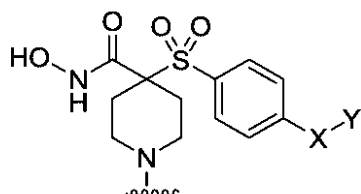
MMPⁱ は MMP 酵素阻害剤である)

を含む、項目 1 に記載の標的化送達組成物。

(項目 2 0)

前記 MMP 阻害剤が、式 :

【化 9】



(式中、

X は、O および S からなる群より選択されるメンバーであり ;

Y は、ピリジルおよびフェニルからなる群より選択されるメンバーであり、ここで、前記フェニルは、OH、OCH₃、OCF₃、および CH₃ で場合により置換され ;

波線は (L P E G) への結合点を示す)

を有する、項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 21)

前記ナノキャリアが、リボソーム、ミセル、脂質コーティングバブル、およびブロックコポリマーミセルからなる群より選択される、項目 1 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 22)

前記ナノキャリアがステルス剤をさらに含む、項目 1 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 23)

前記ステルス剤がポリ(エチレングリコール)である、項目 22 に記載の標的化送達組成物。

(項目 24)

前記治療剤または診断剤が、前記ナノキャリア内に包埋されているか、前記ナノキャリア内に封入されているか、または前記ナノキャリアに係留されている、項目 1 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 25)

前記ナノキャリアがリボソームである、項目 24 に記載の標的化送達組成物。

(項目 26)

前記ナノキャリアが、SUV、LUV、およびMLVからなる群より選択されるリボソームである、項目 1 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 27)

前記ナノキャリアが、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、およびタキサンからなる群より選択される治療剤を含む、項目 1 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 28)

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 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 29)

前記診断剤が、 $^{111}\text{In-DTPA}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DTPA}$ 、および $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-ENPy2}$ からなる群より選択される放射性作用物質である、項目 1 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 30)

前記診断剤が蛍光剤である、項目 1 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 31)

前記診断剤がMR剤またはX線造影剤である、項目 1 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 32)

前記結合成分が、前記ナノキャリアに共有結合するための官能基を含む、項目 1 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 33)

前記結合成分が脂質である、項目 1 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 34)

前記脂質がリン脂質、糖脂質、スフィンゴ脂質、またはコレステロールである、項目 33 に記載の標的化送達組成物。

(項目 35)

前記コンジュゲートのA部分が、前記ナノキャリアの脂質二重層部分に存在する、項目 1 または項目 19 に記載の標的化送達組成物。

(項目 36)

前記ナノキャリアがリボソームである、項目 35 に記載の標的化送達組成物。

(項目 37)

(L P E G) が、 1 ～ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基である、項目 1 または項目 1 9 に記載の標的化送達組成物。

(項目 3 8)

(L P E G) が、式：

- Z ¹ - Z ² - Z ³ -

(式中、Z ¹ および Z ³ の各々が定義された長さを有する P E G 成分であり、Z ² が 2 つの P E G 成分をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基である)

を有する、項目 1 または項目 1 9 に記載の標的化送達組成物。

(項目 3 9)

Z ¹ が、A に結合した P E G 成分であり、P E G _{3 4 0 0} および P E G _{5 0 0 0} から選択される、項目 3 8 に記載の標的化送達組成物。

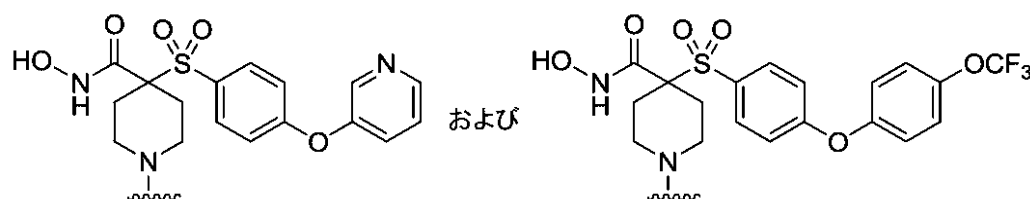
(項目 4 0)

Z ³ が、式：- C (O) - C H ₂ C H ₂ - (O C H ₂ C H ₂) _{2 4} N H - を有する結合 P E G 成分である、項目 3 8 に記載の標的化送達組成物。

(項目 4 1)

M M P ⁱ が、

【化 1 0】

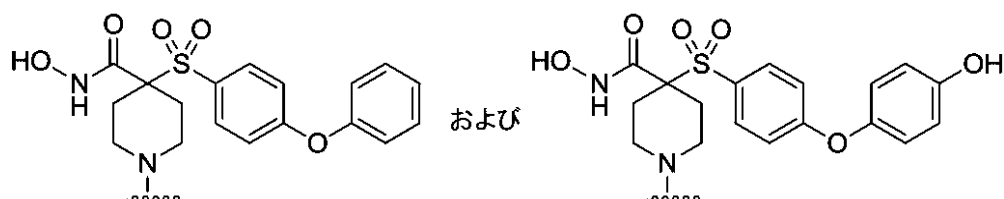


からなる群より選択される、項目 1 または項目 1 9 に記載の標的化送達組成物。

(項目 4 2)

M M P ⁱ が、

【化 1 1】



からなる群より選択される、項目 1 または項目 1 9 に記載の標的化送達組成物。

(項目 4 3)

以下の式

A - (L P E G) - M M P ⁱ

を有するコンジュゲートであって、

式中、

A は前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり；

(L P E G) は、

(i) 1 ～ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基、

(i i) 式 [(E G) (P)] _m を有する連結基であって、ここで、各 E G は、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、P はホスホリルまたはチオホスホリル基であり、m は 1 ～ 2 0 の整数である、連結基、または

(i i i) 式 $-Z^1 - Z^2 - Z^3 -$ を有する連結基であって、ここで、 Z^1 および Z^3 は、定義された長さを有する PEG 成分および W_n からなる群より独立して選択され、ここで、W はアミノ酸であり、下付き文字 n は 0 ~ 3 の整数であり； Z^2 は、定義された長さを有する PEG 成分ならびに Z^1 および Z^3 をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基からなる群より選択される、連結基；

から選択され、

MMPⁱ は MMP 阻害剤である、
 コンジュゲート。

(項目 4 4)

以下の式

$A - (LPEG) - MMP^i$

を有するコンジュゲートであって、式中、

A は前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり、

(LPEG) は、1 ~ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基または式 $[(EG)(P)]_m$ を有する連結基であり、ここで、各 EG は、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、P はホスホリルまたはチオホスホリル基であり、m は 1 ~ 20 の整数であり、

MMPⁱ は MMP 阻害剤である、

項目 4 3 に記載のコンジュゲート。

(項目 4 5)

前記結合成分が脂質である、項目 4 3 または項目 4 4 に記載のコンジュゲート。

(項目 4 6)

前記脂質が、リン脂質、糖脂質、スフィンゴ脂質、およびコレステロールからなる群より選択される、項目 4 5 に記載のコンジュゲート。

(項目 4 7)

(LPEG) が、1 ~ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基である、項目 4 3 または項目 4 4 に記載のコンジュゲート。

(項目 4 8)

(LPEG) が、式：

$-Z^1 - Z^2 - Z^3 -$

(式中、 Z^1 および Z^3 の各々が定義された長さを有する PEG 成分であり、 Z^2 が 2 つの PEG 成分をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基である)

を有する、項目 4 3 または項目 4 4 に記載のコンジュゲート。

(項目 4 9)

Z^1 が、A に結合した PEG 成分であり、 PEG_{3400} および PEG_{5000} から選択される、項目 4 8 に記載のコンジュゲート。

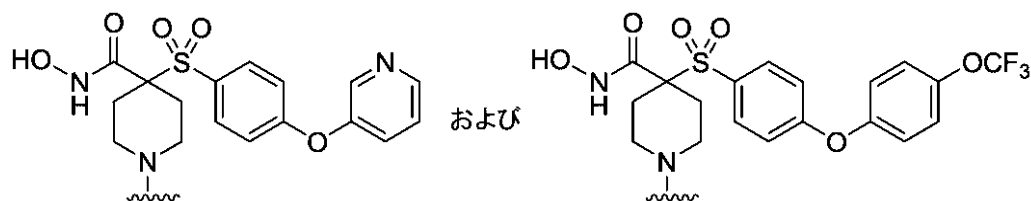
(項目 5 0)

Z^3 が、式： $-C(O)-CH_2CH_2-(OCH_2CH_2)_{24}NH-$ を有する結合 PEG 成分である、項目 4 8 に記載のコンジュゲート。

(項目 5 1)

MMPⁱ が、

【化 1 2】

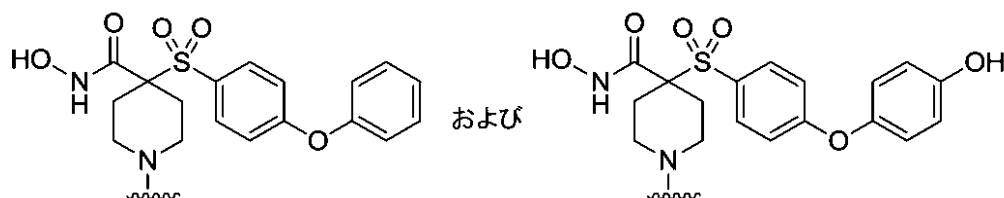


からなる群より選択される、項目 4 3 または項目 4 4 に記載のコンジュゲート。

(項目 5 2)

MMPⁱ が、

【化 1 3】



からなる群より選択される、項目 4 3 または項目 4 4 に記載のコンジュゲート。

(項目 5 3)

標的化送達組成物の調製方法であって、治療剤または診断剤を含むナノキャリアを、以下の式

$A - (LPEG) - (W)_n - MMP^i$

を有するコンジュゲート

(式中、A は前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり、

i

(L P E G) は、

(i) 1 ~ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基、

(i i) 式 $[(EG)(P)]_m$ を有する連結基であって、ここで、各 EG は、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、P はホスホリルまたはチオホスホリル基であり、m は 1 ~ 20 の整数である、連結基；または

(i i i) 式 $-Z^1 - Z^2 - Z^3 -$ を有する連結基であって、ここで、

Z^1 および Z^3 は、定義された長さを有する PEG 成分および W_n からなる群より独立して選択され、ここで、W はアミノ酸であり、下付き文字 n は 0 ~ 3 の整数であり；

Z^2 は、定義された長さを有する PEG 成分ならびに Z^1 および Z^3 をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基からなる群より選択される、連結基；

から選択され、

MMPⁱ は MMP 阻害剤である)

に結合させる工程を含む、方法。

(項目 5 4)

治療剤または診断剤を含むナノキャリアを、以下の式

$A - (LPEG) - MMP^i$

を有するコンジュゲート

(式中、

A は前記コンジュゲートを前記ナノキャリアへ結合させるための結合成分であり；

(L P E G) は、 1 ～ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基または式 $[(E G)(P)]_m$ を有する連結基であり、ここで、各 E G は、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ペンタエチレングリコール、ヘキサエチレングリコール、ヘプタエチレングリコール、およびオクタエチレングリコールからなる群より独立して選択されるエチレングリコール基であり、 P はホスホリルまたはチオホスホリル基であり、 m は 1 ～ 20 の整数であり；

M M Pⁱ は M M P 阻害剤である）

に結合させる工程を含む、項目 53 に記載の標的化送達組成物の調製方法。

(項目 55)

前記結合成分が脂質である、項目 53 または項目 54 に記載の方法。

(項目 56)

前記脂質が、リン脂質、糖脂質、スフィンゴ脂質、コレステロール、またはコレステロール誘導体である、項目 55 に記載の方法。

(項目 57)

前記コンジュゲートの A 部分が、前記ナノキャリアの脂質二重層部分に存在する、項目 53 または項目 54 に記載の方法。

(項目 58)

前記ナノキャリアがリポソームである、項目 57 に記載の方法。

(項目 59)

(L P E G) が、 1 ～ 3 つのポリエチレングリコール成分の直鎖アセンブリを有する連結基である、項目 53 または項目 54 に記載の方法。

(項目 60)

(L P E G) が、式：

- Z¹ - Z² - Z³ -

(式中、Z¹ および Z³ の各々が定義された長さを有する P E G 成分であり、Z² が 2 つの P E G 成分をつなげるためのアミド、チオアミド、エステル、カルバマート、または尿素から選択されるカップリング基である)

を有する、項目 53 または項目 54 に記載の方法。

(項目 61)

Z¹ が、A に結合した P E G 成分であり、P E G₃₄₀₀ および P E G₅₀₀₀ から選択される、項目 60 に記載の方法。

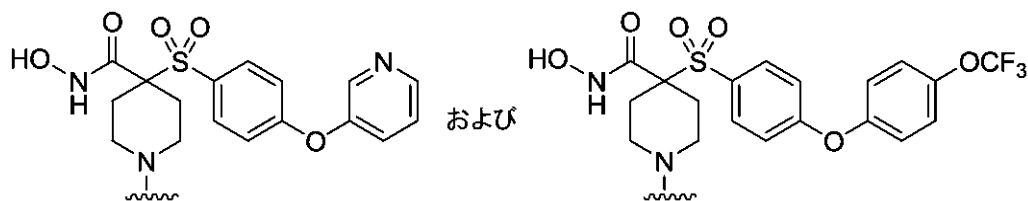
(項目 62)

Z³ が、式：- C (O) - C H₂ C H₂ - (O C H₂ C H₂)₂₄ N H - を有する結合 P E G 成分である、項目 60 に記載の方法。

(項目 63)

M M Pⁱ が、

【化 14】

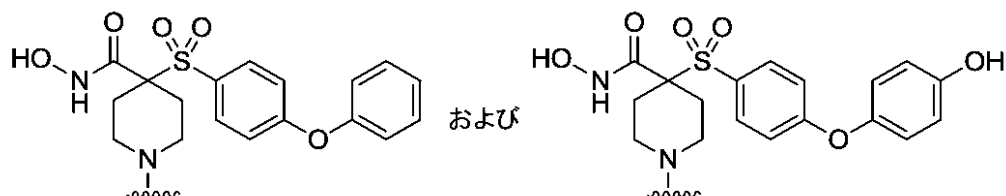


からなる群より選択される、項目 53 または項目 54 に記載の方法。

(項目 64)

M M Pⁱ が、

【化 1 5】



からなる群より選択される、項目 5 3 または項目 5 4 に記載の方法。

(項目 6 5)

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 1 に記載の標的化送達組成物を前記被験体に投与する工程を含み、前記治療剤または診断剤が前記状態を処置または診断するのに十分である、方法。

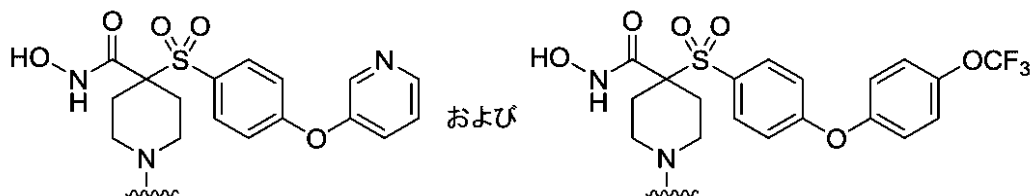
(項目 6 6)

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 1 9 に記載の標的化送達組成物を前記被験体に投与する工程を含み、前記治療剤または診断剤が前記状態を処置または診断するのに十分である、方法。

(項目 6 7)

MMPI が、

【化 1 6】

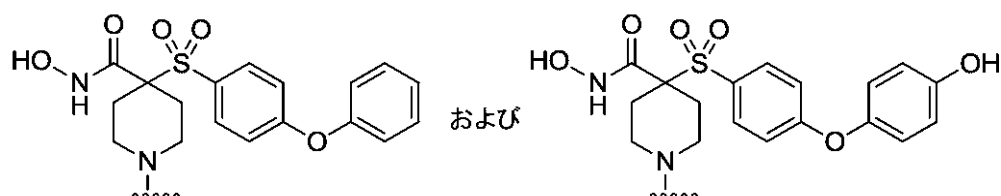


からなる群より選択される、項目 6 5 または項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

MMPI が、

【化 1 7】



からなる群より選択される、項目 6 5 または項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記ナノキャリアが、抗がん剤内に包埋されているか、抗がん剤内に封入されているか、または抗がん剤に係留されており、前記抗がん剤が、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、およびタキサンからなる群より選択される、項目 6 5 または項目 6 6 に記載の方法。

(項目 7 0)

標的化治療処置に対する被験体の適性を判定する方法であって、

項目 1 に記載の標的化送達組成物を前記被験体に投与する工程であって、前記ナノキャリアが診断剤を含む、工程と、

前記被験体をイメージングして前記診断剤を検出する工程とを含む、方法。

(項目 7 1)

標的化治療処置に対する被験体の適性を判定する方法であって、
項目 1 9 に記載の標的化送達組成物を前記被験体に投与する工程であって、前記ナノキャ
リアが診断剤を含む、工程と、
前記被験体をイメージングして前記診断剤を検出する工程とを含む、
方法。

(項目 7 2)

治療剤を被験体に送達する方法であって、前記方法が、項目 1 に記載のコンジュゲートを
前記被験体に投与する工程を含み、前記組成物が治療剤を含む、方法。

(項目 7 3)

治療剤を被験体に送達する方法であって、前記方法が、項目 1 9 に記載のコンジュゲート
を前記被験体に投与する工程を含み、前記組成物が治療剤を含む、方法。