

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-524657
(P2005-524657A)

(43) 公表日 平成17年8月18日(2005.8.18)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 47/30
A61K 9/10
A61K 9/12
A61K 9/127
A61K 9/14

F 1

A 6 1 K 47/30
A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/12
A 6 1 K 9/127
A 6 1 K 9/14

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-570887 (P2003-570887)	(71) 出願人	504322149 ファーメイン, エルティーディー. PHARMA IN, LTD. アメリカ合衆国 イリノイ州 60089 バッファロー グローブ バックソーン テラス 650 650 Buckthorn Terra ce, Buffalo Grove, IL 60089 (US)
(86) (22) 出願日	平成15年2月27日 (2003.2.27)	(74) 代理人	100127878 弁理士 遠藤 淳二
(85) 翻訳文提出日	平成16年10月25日 (2004.10.25)	(74) 代理人	100095577 弁理士 小西 富雅
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/005937	(74) 代理人	100100424 弁理士 中村 知公
(87) 國際公開番号	W02003/072143		
(87) 國際公開日	平成15年9月4日 (2003.9.4)		
(31) 優先権主張番号	60/360,350		
(32) 優先日	平成14年2月27日 (2002.2.27)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】治療剤及び他の物質を送達するための組成物、及び、前記組成物を作製し使用する方法

(57) 【要約】

本発明は、部分的には、金属結合ドメインを持つ担体と、金属イオンと、活性物質とを含む組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

金属結合ドメイン (MBD) を持つ担体と、前記担体の金属結合ドメインにキレートした金属イオンと、前記金属イオンにキレートしたMBDを持つ活性物質と、を含む生体適合性の組成物であって、本組成物の患者への投与後、前記活性物質が持続的に放出される、生体適合性の組成物。

【請求項 2】

前記担体が、以下：ポリマ、ミセル、逆ミセル、リポソーム、乳濁液、ヒドロゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、マイクロスフェア、又は固体表面、のうちの1つである、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項 3】

前記担体がポリマである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

前記担体が、分子量が約100乃至約1,000,000ダルトンまでの範囲のポリマである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

前記担体が、分子量が約10,000乃至約250,000ダルトンまでの範囲のポリマである、請求項1に記載の組成物。

20

【請求項 6】

前記担体が保護側鎖を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 7】

前記担体がポリアミノ酸を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 8】

前記担体がポリ-リジンを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 9】

前記保護側鎖がポリ(エチレングリコール)を含む、請求項6に記載の組成物。

【請求項 10】

前記保護側鎖がアルコキシポリ(エチレングリコール)を含む、請求項6に記載の組成物。

30

【請求項 11】

前記保護側鎖がメトキシポリ(エチレングリコール)(MPEG)を含む、請求項6に記載の組成物。

【請求項 12】

前記金属結合ドメインが、含窒素ポリカルボン酸を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 13】

前記金属結合ドメインが、以下：

N-(ヒドロキシ-エチル)エチレンジアミン三酢酸；

二トリロ三酢酸 (NTA)；

エチレン-ビス(オキシエチレン-二トリロ)四酢酸；

1,4,7,10-テトラアザシクロド-デカン-N,N',N'',N'''-四酢酸；

1,4,7,10-テトラアザ-シクロドデカン-N,N',N'''-三酢酸；

1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-10-(2'-ヒドロキシプロピル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン；

1,4,7-トリアザシクロナン-N,N',N'''-三酢酸；

1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカン-N,N',N'',N'''-四酢酸；

ジエチレントリアミン-五酢酸 (DTPA)；

エチレンジシスティン；ビス(アミノエタンチオール)カルボン酸；

トリエチレンテトラアミン-六酢酸；

エチレンジアミン-四酢酸 (EDTA)；

1,2-ジアミノシクロヘキサン-N,N,N',N'-四酢酸；又は

40

50

ポリペプチド、
のうちの一つ以上を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記ポリペプチドが、式 $(AxHy)p$ ：但し式中、A はいずれかのアミノ酸残基であり、H はヒスチジンであり、x は 0 から 6 までの整数であり；y は 1 から 6 までの整数であり；そして p は 1 から 6 までの整数である、を有する、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記金属イオンが遷移金属イオンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記金属イオンが以下： Zn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Mn^{2+} 、又は Cu^{2+} のうちの 1 つ以上 10 である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記活性物質が以下：診断剤、標的決定部分、又は治療剤のうちの 1 つである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

2 種類以上の活性物質が存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記活性物質が、以下：タンパク質、ペプチド、ペプチドミメティック、デオキシリボ核酸、リボ核酸、他の核酸、オリゴヌクレオチド、オリゴ糖、又はプロテオグリカンのうちの 1 つ以上を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記担体がポリ-L-リジンを含み、前記保護側鎖がMPEGを含み、前記金属結合ドメインがNTAを含み、前記金属イオンが Ni^{2+} であり、そして前記活性物質がrhGHである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記担体がポリ-L-リジンを含み、前記保護側鎖がMPEGを含み、前記金属結合ドメインがNTAを含み、前記金属イオンが Zn^{2+} であり、そして前記活性物質がrhGHである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 22】

請求項 1 に記載の組成物を含む医薬組成物。

【請求項 23】

前記医薬組成物がエアロゾルである、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

金属結合ドメイン (MBD) を持つ担体と、前記担体のMBDにキレートした金属イオンと、前記担体に共有結合した 1 つ以上の保護側鎖と、前記金属イオンにキレートしたMBDを持つ活性物質と、を含む組成物。

【請求項 25】

前記担体がポリマを含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記保護側鎖がポリ(エチレングリコール)を含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記保護側鎖がアルコキシポリ(エチレングリコール)を含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記保護側鎖がメトキシポリ(エチレングリコール) (MPEG)を含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記活性物質が治療剤である、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記活性物質がペプチド又はタンパク質である、請求項 24 に記載の組成物。

20

30

40

50

【請求項 3 1】

請求項 1 乃至 2 3 のいずれかに記載の組成物を患者に投与するステップを含む、治療の方法。

【請求項 3 2】

請求項 1 に記載の組成物と、前記組成物を患者に投与するための指示とを含むキット。

【発明の詳細な説明】**【発明の分野】****【0 0 0 1】****序文**

生理活性ペプチド及びタンパク質、並びに他の治療剤及び物質を投与する新薬、調合物、及び他の系の開発は、所望の生理的効果を得ようとこれらのペプチド又はタンパク質あるいは他の物質を提供する必要性を原動力としている。ペプチド及びタンパク質に関しては、これらの多くは胃腸管で安定でないことが観察されているため、安定化する又は保護する、あるいは体循環を経る送達を行う必要がある場合がある。加えて、分子量の小さいペプチド及びタンパク質は、腎臓による体循環から効率的に除去されてしまうために、生物学的半減期が短い傾向がある。例えば、これらのペプチド及びタンパク質の一部は、単球 / マクロファージによる認識、又は、補体成分によるオブソニン化の結果、細網内皮細胞の取り込みを通じて除去されてしまう。多くのペプチド及びタンパク質が、タンパク質分解（ペプチド結合の分解）により、*in vivo* ではそれらの活性を無くしてしまう。

10

【0 0 0 2】

これらの望ましくない影響を回避することを目的の 1 つとするなら、薬物送達系を用いてもよい。*in vivo* でのペプチド及びタンパク質送達に有用と思われる薬物送達戦略が、いくつかある。第一に、ポンプを通じた薬物の連続的全身輸注を利用することができる。この戦略は臨床現場では効率的であることが証明されているが、高レベルの可動性を要する外来患者には非実用的であり、生活の質という点や、潜在的な静脈内（I.V.）系感染という点で不都合がある。

20

【0 0 0 3】

第二に、例えば所望の放出速度などで、薬物を拡散させられるメンブレンを備えたカプセルから成る移植可能なポンプにペプチド及びタンパク質を含有させることができる。これらのカプセルの容量は限られているため、ペプチド及びタンパク質は濃縮した調合で用いられることがしばしばあるが、その結果、凝集が原因で可溶性が失われたり、特異的活性が潜在的に失われることがある。大半の場合、薬物は通常、細胞外空間に放出され、リンパ系に分散する。ペプチド又はタンパク質の全体的濃度が、局部的なリンパ節の活動の影響や、移植部位のリンパ節排液効果の影響を受ける可能性がある。さらに、カプセル材料に対するホスト反応の可能性もあるが、一般的にはこの副作用は多くない。

30

【0 0 0 4】

第三に、例えばポリマ・マトリックス、粒子もしくは膜ベシクル（リポソーム）など、分解性の薬物送達ベシクル又は担体に封入又は含有させることで、薬物放出系を生分解性とすることができる。これらの送達系は通常、移植可能又は注射可能である。移植可能な薬物送達系は、しばしば、当該系の成分が、通常、周囲細胞の生物活性の結果（即ち、これらの移植片を繋ぎ合わせている化学結合を分解する酵素の放出の結果）、ゆっくりと分解するような表皮下に配置される。

40

【0 0 0 5】

部分的には、本発明は、新規な薬物送達系と、該薬物送達系を作製し、用いる方法に関する。

【0 0 0 6】**発明の概要**

部分的には、本発明は、担体と目的の活性物質とを接続するための金属の架橋の使用に関するものである。いくつかの例では、本組成物は、患者への投与後の活性物質の持続放出を達成する手段となる。ここで用いる場合の「金属の架橋」とは、担体の金属結合ドメ

50

イン（MBD）、活性物質のMBD、及び、これらの両者にキレートした金属を包含するものである。担体のMBD及び活性物質のMBDが、金属イオン及び架橋配位子を介して接続できることを条件に、当該金属の架橋は、架橋配位子に対して2つ以上の金属イオン（即ち複数の金属イオン）を含んでいてもよい場合があるであろう。

【0007】

部分的には、本発明は、金属イオンを介して薬物を結合させられるポリマ担体を含む薬物送達系に関する。キレートした金属イオンを持つポリマ担体は、血漿タンパク質の非存在下又は存在下で、生物活性ペプチド及びタンパク質に結合できることが観察されている。本組成物、及び、本組成物を作製し、使用する方法は、数多くの好ましい結果及び特徴を達成すると考えられ、このような好ましい結果及び特徴の（存在する場合の）1つ以上は、本発明のいずれかの具体的な実施態様に存在するであろう：1）他の高分子及び細胞との相互作用から、ペプチド及びタンパク質並びに他の関連薬物を保護する；2）担体又はペプチド／タンパク質／薬物の望ましくない免疫原性を低下させる；3）in vivoでのペプチド及びタンパク質並びに薬物の生物学的半減期を延長する（例えば、腎臓での糸球体濾過を減少させる、腎臓及び肝臓での取り込みを減少させる、マクロファージ取り込みを減少させる、ため等）；4）金属イオン及び担体との錯化によりペプチド／タンパク質／薬物を安定化させる。本発明の金属結合ドメインの潜在的長所の1つは、金属イオン（例えばZn及びNi）と配位結合を形成できるペプチド及びタンパク質並びに他の薬物との不安定な結合をもたらすことである。多くの場合、配位結合は、ポリマ担体からの当該ペプチド又はタンパク質あるいは薬物の可逆的解離を可能とする。例えばイミダゾール又は二トリロ三酢酸（NTA）など、金属イオンに対する競合的配位子を用いて調節することで、解離速度を左右することが可能であろう。

【0008】

いくつかの実施態様では、本発明は、（i）金属結合ドメイン（MBD）を持つ担体；（ii）前記MBDにキレートした金属イオン；及び（iii）前記金属イオンにキレートしたMBDを持つ活性物質、を含む生体適合性の組成物であって、本組成物の患者への投与後、前記活性物質が持続的に放出される、組成物に関するものである。本組成物の試料中の活性物質のすべてを、金属イオンを介して担体に付着させる必要は必ずしもなく、活性物質の何らかの部分を担体と結合させてもよいと、理解されている。同様に、担体に付着させる金属結合ドメインのすべてが金属イオンにキレートする訳でなく、また、金属結合ドメインに結合した金属イオンのすべてが、活性物質と配位結合を形成する訳ではないとも、理解されている。

【0009】

更なる実施態様では、本発明は、担体が以下：ポリマ、ミセル、逆ミセル、リポソーム、乳濁液、ヒドロゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、マイクロスフェア、又は固体表面、のうちの1つであるような上述の組成物に関する。更なる実施態様では、当該担体は生体適合性のポリマである。更なる実施態様では、当該担体は、分子量が約100乃至約1,000,000ダルトンまでのポリマである。更なる実施態様では、当該担体は、分子量が約10,000乃至約250,000ダルトンまでのポリマである。更なる実施態様では、当該担体は、ポリアミノ酸を含む。更なる実施態様では、当該担体はポリリジンを含む。

【0010】

更なる実施態様では、本発明は、当該担体が保護側鎖を含むような上述の組成物に関する。更なる実施態様では、前記保護側鎖がポリ（エチレンギリコール）を含む。更なる実施態様では、前記保護側鎖がアルコキシポリ（エチレンギリコール）を含む。更なる実施態様では、前記保護側鎖がメトキシポリ（エチレンギリコール）（MPEG）を含む。

【0011】

更なる実施態様では、本発明は、前記金属結合ドメインが、含窒素ポリカルボン酸を含むような上述の組成物に関する。更なる実施態様では、前記金属結合ドメインが、以下の部分：N-（ヒドロキシ-エチル）エチレンジアミン三酢酸；ニトリロ三酢酸（NTA）；エチレン-ビス（オキシエチレン-ニトリロ）四酢酸；1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N

10

20

30

40

50

'' ,N'''-四酢酸 ; 1,4,7,10-テトラアザ-シクロドデカン-N,N',N'''-三酢酸 ; 1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-10-(2'-ヒドロキシプロピル)-1,4,7,10-テトラアゾシクロデカン ; 1,4,7-トリアザシクロナン-N,N',N'''-三酢酸 ; 1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカン-N,N',N'',N'''-四酢酸 ; ジエチレントリアミン-五酢酸 (DTPA) ; エチレンジジスチイン ; ビス(アミノエタンチオール)カルボン酸 ; トリエチレンテトラアミン-六酢酸 ; エチレンジアミン-四酢酸 (EDTA) ; 1,2-ジアミノシクロヘキサン-N,N,N',N'''-四酢酸 ; 又はポリペプチド、のうちの一つ以上を含む。更なる実施態様では、前記金属結合ドメイン中のポリペプチドは、式 $(AxHy)p$ (但し式中、Aはいずれかのアミノ酸残基であり、Hはヒスチジンであり、xは0から6までの整数であり、yは1から6までの整数であり、そしてpは1から6までの整数である)を有する。

10

【0012】

更なる実施態様では、本発明は、前記金属イオンが遷移金属イオンであるような上述の組成物に関する。更なる実施態様では、前記金属イオンは以下： Zn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 F^{2+} 、 Mn^{2+} 、又は Cu^{2+} のうちの1つ以上である。

【0013】

更なる実施態様では、本発明は、前記活性物質が以下：診断剤、標的決定部分、又は治療剤、のうちの1つであるような上述の組成物に関する。更なる実施態様では、本発明は、2種類以上の活性物質がポリマ担体の金属結合ドメインと配位結合を形成するような上述の組成物に関する。更なる実施態様では、前記活性物質は、タンパク質、ペプチド、ペプチドミメティック、デオキシリボ核酸、リボ核酸、オリゴヌクレオチド、他の核酸、オリゴ糖、抗体、又はプロテオグリカンを含む治療剤である。

20

【0014】

更なる実施態様では、本発明は、前記担体がポリ-L-リジンを含み、前記保護側鎖がMPEGを含み、前記金属結合ドメインがNTAを含み、前記金属イオンが Ni^{2+} であり、そして前記活性物質がrhGHであるような上述の組成物に関する。

【0015】

更なる実施態様では、本発明は、前記担体がポリ-L-リジンを含み、前記保護側鎖がMPEGを含み、前記金属結合ドメインがNTAを含み、前記金属イオンが Zn^{2+} であり、そして前記活性物質がrhGHであるような上述の組成物に関する。

30

【0016】

別の実施態様では、本発明は上述の組成物のいずれかを含む医薬組成物に関する。更なる実施態様では、前記医薬組成物はエアロゾルである。

【0017】

別の実施態様では、本発明は、金属結合ドメイン(MBD)を持つ担体と、前記担体のMBDにキレートした金属イオンと、前記担体に共有結合した1つ以上の保護側鎖と、金属イオンにキレートしたMBDを持つ活性物質と、を含む組成物に関する。更なる実施態様では、前記担体はポリマを含む。更なる実施態様では、前記保護側鎖はポリ(エチレングリコール)を含む。更なる実施態様では、前記保護側鎖はアルコキシポリ(エチレングリコール)を含む。更なる実施態様では、前記保護側鎖はメトキシポリ(エチレングリコール)(MPEG)を含む。更なる実施態様では、前記活性物質は治療剤である。更なる実施態様では、前記活性物質はペプチド又はタンパク質である。

40

【0018】

本発明は、本組成物を作製する数多くの方法を提供するものである。このような方法の例には、以下の実施例で解説するものがある。

【0019】

別の実施態様では、本発明は、上述の組成物のいずれかを投与するステップを含む、治療の方法に関する。

【0020】

別の実施態様では、本発明は、(i) MBDを持つ担体；(ii) 前記担体のMBDにキレートした金属イオン；及び(iii) 前記金属イオンにキレートしたMBDを持つ活性物質、

50

を含む組成物を含むキットに関する。このようなキットの用途には、例えば、治療用がある。このようなキットは、例えば撮像、ターゲティング、診断、治療、ワクチン接種、及び他の用途を含め、多種の用途を有するであろう。

【0021】

別の局面では、本発明の組成物を、例えば患者の何らかの疾患又は他の治療可能な状態を治療することを含め、いかなる数の用途に向けた医薬の製造に用いてもよい。さらに他の局面では、本発明は、本発明の生体適合性の組成物を薬学的に許容可能な担体中に調合する方法に関する。

【0022】

本発明のこれらの実施態様、他の実施態様、及びそれらの特徴及び特色は以下の解説、図面、及び請求の範囲から明らかとなるであろう。

【0023】

発明の詳細な説明

定義

便宜上、本発明をさらに解説する前に、本明細書、実施例及び付属の請求の範囲で用いられるいくつかの用語をここに集める。これらの定義は、開示の残りを参照しつつ読まれたく、また、当業者の理解するところのはずである。他に定義しない限り、ここで用いられるすべての技術的及び科学的用語は、当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。

【0024】

冠詞「1つ（原語「a」）」及び「1つ「an」は、当該冠詞の文法上の目的語の一つ又は2つ以上（少なくとも1つ）を言うために用いられている。例を挙げると、「1つの要素」とは、1つの要素又は2つ以上の要素を意味する。

【0025】

用語「複数」は2つ以上を意味する。

【0026】

用語「含む」及び「含む」は、付加的な要素を含めてもよいことを意味する、包含的な広い意味で用いられている。

【0027】

用語「含む」は、「限定はしないが、含む」ことを意味するために用いられている。「含む」及び「限定はしないが、含む」は、交換可能に用いられている。

【0028】

用語「骨格ポリマ」は当業で認識されており、側鎖を化学的に連結させられるいづれかの直線状又は分枝状のポリマ又はコポリマを言う。

【0029】

用語「担体」とは、少なくとも1つの金属イオンをキレートし、ひいては少なくとも1つの活性物質に配位する金属結合ドメインを支持することができるいづれかの物質を言う。

【0030】

用語「保護側鎖」は当業で認められており、骨格ポリマ又は他の種類の担体に結合して、やはり前記骨格ポリマ又は他の種類の担体に化学結合した治療剤に保護を提供することができるいづれかの側鎖化学的部分を言う。いくつかの場合では、前記保護側鎖は、立体化学を通じて前記治療剤を保護することができるものである。いくつかの実施態様では、前記保護側鎖は直線状もしくは分枝状ポリマ又はコポリマである。

【0031】

用語「化学的に連結した」は当業で認められており、共有結合、イオン結合又は水素結合により相互に結合した2つの原子又は化学的部分を言う。

【0032】

用語「金属結合ドメイン」は当業で認められており、金属イオンと化学基との間で配位結合により錯体を形成することができる複数の化学基のコンホーメーション上の配置を言う。

10

20

30

40

50

【0033】

用語「キレートした」は当業で認められており、ある化学的部分のルイス塩基と配位した金属イオンを言う。特定の場合では、前記部分が二座配位子と考えられる場合、前記金属イオン及び前記部分は環を形成する。

【0034】

用語「キレート基」は当業で認められており、金属イオンに供与できる2つ以上の非共有電子対を持つ分子、しばしば有機分子、そしてしばしばルイス塩基、を言う。金属イオンは通常、キレート剤に対して2つ以上の電子対で配位している。用語「二座キレート剤」、「三座キレート剤」、及び「四座キレート剤」は当業で認められており、当該キレート剤に配位した金属イオンに対して容易に同時に供与できる、それぞれ2つ、3つ、及び4つの電子対を有するキレート剤を言う。通常、キレート剤の電子対は一個の金属イオンに対して配位結合を形成するが、しかしながらいくつかの例では、一個のキレート剤が2つ以上の金属イオンと配位結合を形成することがあり、この場合多種の結合形態が可能である。

10

【0035】

用語「非リポソーム性担体」とは、リポソームの性質を有さない担体を言う。当業者であれば、リポソームが内側空間及び外側表面を有するベシクルであること、そして内側又は外側部分のいずれかにMBDが位置していると、本発明の組成物の性質がもたらされるであろうこと、は理解するところである。例えば、いくつかの用途では、外側にMBDがあることが、治療剤を徐放させるためには好ましいであろう。

20

【0036】

ここで用いる用語「生体適合性の組成物」とは、当該の組成物が、対象に移植されても、分解などを通じて、組成物の拒絶を起こさせたり、又はそれを作用不能にするのに充分な有害な応答を惹起しないことを意味する。ある組成物が生体適合性であるかどうかを判断するには、毒性分析を行う必要があるであろう。このような検定は当業で公知である。本発明の組成物を分析するためのこのような検定の非限定的な一例は、GT3TKB腫瘍細胞などの生きた癌細胞で、以下の態様で行われるであろう。多様な量の当該組成物を96ウェル組織培養プレートに配置し、ヒト胃癌細胞(GT3TKB)を104/ウェルの密度で接種する。分解後の生成物をGT3TKB細胞と一緒に48時間、インキュベートする。この検定の結果を、組織培養ウェル中の組成物量に対して、相対的な成長率のパーセンテージで表にしてもよい。加えて、本発明の組成物を、例えばラットでの皮下移植など、公知の *in vivo* 検査で評価して、これらが有意なレベルの刺激又は炎症を皮下移植部位で起こさないことを確認してもよい。

30

【0037】

用語「治療する」は当業で認められており、ある疾患、異常及び/又は状態の素因があると思われるが、それを有するとはまだ診断されていない患者において、前記疾患、異常又は状態の発生を予防すること; 例えばその進行を妨げるなど、前記疾患、異常又は状態を阻害すること; 及び、例えば前記疾患、異常及び/又は状態の緩解を起こさせるなど、前記疾患、異常又は状態を軽減すること、を包含する。疾患又は状態の治療には、基礎となる病態生理に影響を与えるとともに、特定の疾患又は状態の少なくとも1つの症状を改善することも含まれる。治療には、限定はしないが、治療を目的とした治療剤や標的決定部分又は抗原と一緒に本組成物の使用も含まれる。

40

【0038】

用語「活性物質」には、限定はしないが、治療剤、診断剤、標的決定部分、及び抗原が含まれる。

【0039】

用語「治療剤」は当業で認められており、対象において局所的又は全身的に作用する、生物学的、生理学的、又は薬理学的活性物質であるいずれかの化学的部分を言う。「薬物」とも言及される治療剤の例は、例えばメルク・インデックス、Physicians Desk Reference、及びThe Pharmacological Basis of Therapeuticsなど、公知の文献に解説されてお

50

り、これらには、限定はしないが、薬剤；ビタミン；ミネラル補助食品；疾患又は疾病的治療、予防、診断、治癒又は軽減に用いられる物質；身体の構造又は機能に影響を与える物質；又は生理環境下に置かれた後に生物学的に活性又はより活性になるプロドラッグ、がある。対象に投与されたときに、隣接組織又は流体に本組成物から放出させることのできる多種の形の治療剤を用いてよい。例には、ステロイド及びステロイドのエステル（例えばエストロゲン、プロゲステロン、テストステロン、アンドロステロン、コレステロール、ノルエチンドロン、ジゴキシゲニン、コール酸、デオキシコール酸、及びケノデオキシコール酸）、硼素含有化合物（例えばカルボラン）、化学療法用ヌクレオチド、薬物（例えば抗生物質、抗ウィルス剤、抗カビ剤）、エネジイン（例えばカリケアミシン、エスペラミシン、ジネミシン、ネオカルジノスタチン発色団、及びケダルシジン発色団）、重金属錯体（例えばシスプラチン）、ホルモンアンタゴニスト（例えばタモキシフェン）、非特異的（非抗体）タンパク質（例えば糖オリゴマ）、オリゴヌクレオチド（例えば、標的核酸配列（例えばmRNA配列）に結合するアンチセンスオリゴヌクレオチド）、ペプチド、タンパク質、抗体、光力学的物質（例えばローダミン123）、放射性核種（例えばI-131、Re-186、Re-188、Y-90、Bi-212、At-211、Sr-89、Ho-166、Sm-153、Cu-67 及びCu-64）、毒素（例えばリシン）、及び転写ベースの医薬、がある。

10

【0040】

「診断薬」又は「診断剤」は、診断用に用いてよい、いずれかの化学的部分である。例えば、診断剤には、インジウム又はテクネチウムなどの放射性同位体を含有する撮像剤；要素又はガドリニウムを含有する造影剤；西洋ワサビペルオキシダーゼ、GFP、アルカリホスファターゼ、又は⁻ガラクトシダーゼなどの酵素；ユーロピウム誘導体などの蛍光物質；N-メチルアクリジウム誘導体等の発光物質、がある。

20

【0041】

「診断」は、診断法、予後法、及びスクリーニング法を包含することを意図している。

【0042】

用語「標的決定部分」とは、特定の標的区域への局在、標的細胞への進入、及び／又は、標的受容体への結合、の際に構築物を支援する、いずれかの分子構造を言う。例えば、（陽イオン性、中性、及びステロイド系脂質、ウイロソーム、及びリポソームを含む）脂質、抗体、レクチン、リガンド、糖類、ステロイド、ホルモン、栄養物質、及びタンパク質を、標的決定部分として役立ててもよい。

30

【0043】

「標的」とは、標的決定された構築物が結合する先の部位を意味することとする。標的はin vivoにあっても、又はin vitroにあってもよい。いくつかの実施態様では、標的は腫瘍（例えば脳、肺（小細胞及び非小細胞）、卵巣、前立腺、乳房及び結腸の腫瘍や、他の癌腫及び肉腫）であってよい。他の実施態様では、標的は感染（例えば細菌、ウィルス（例えばHIV、疱疹、肝炎）及び病原性真菌（カンジダ種））の部位であってもよい。さらに他の実施態様では、標的は、例えばハプテン、エピトープ、受容体、dsDNA断片、糖又は酵素など、標的決定部分が結合する先の分子構造を言う場合がある。加えて、標的は、例えば神経組織、腸管組織、臍臍組織等、組織の一種であってもよい。

40

【0044】

用語「抗原」とは、抗原結合部位に特異的に結合するいずれかの分子又は化合物を言う。

【0045】

用語「抗原結合部位」とは、抗体構築物のうちで、抗原上のエピトープに特異的に結合する一領域を言う。

【0046】

用語「抗体」は当業で認められており、いずれかのアイソタイプ（IgG、IgA、IgM、IgE等）などの全抗体を包含することを意図しており、哺乳動物などの脊椎動物タンパク質とやはり特異的に反応性であるそのフラグメントも包含する。抗体は従来技術を用いてフラグメント化することができ、該フラグメントは、全抗体について上述したのと同じ態様で

50

実用性についてスクリーニングできよう。このように、この用語は、特定のタンパク質と選択的に反応することができる一抗体分子のタンパク質分解部分又は組換えにより調製された部分のセグメントを包含するものである。このようなタンパク質分解及び／又は組換えによるフラグメントの非限定的な例には、Fab、F(ab')2、Fab'、Fv、及び、ペプチド・リンカで接合させたV[L] 及び／又はV[H] ドメインを含有する一本鎖抗体 (scFv) がある。前記scFvを共有結合又は非共有結合により連結して、2つ以上の結合部位を有する抗体を形成してもよい。本発明には、ポリクローナル、モノクローナル又は他の精製済の抗体製剤及び組換え抗体が包含されるであろう。

【0047】

文言「全身投与」、「全身投与された」、「末梢投与」及び「末梢投与された」は当業で認められており、治療しようとする疾患から離れた部位への当該組成物又は他の物質の投与を包含するものである。たとえ当該組成物がその後全身に分配されるとしても、治療しようとする疾患の病変内、病変上又は病変近傍に当該組成物を直接投与することは、患者の全身に進入し、こうして代謝及び他の同様なプロセスを受けるような皮下投与などによる中枢神経系へ直接行う場合以外は、「局所」又は「局部的」又は「局所」投与と呼ばれるであろう。

【0048】

文言「治療上有効量」は当業で認められた用語である。いくつかの実施態様では、この用語は、金属イオンを介して本発明の担体へ架橋させたときに、医学的処置に適用できる妥当な利益／リスク比で何らかの所望の効果を生じるような当該治療剤の量を言う。いくつかの実施態様では、この用語は、特定の治療計画の腫瘍等の標的を消失、減少又は維持（例えばその伝播を防ぐなど）するために必要又は充分な量を言う。該有効量は、例えば治療しようとする疾患もしくは状態、投与しようとする特定の標的決定された構築物、対象の体格、又は疾患もしくは状態の重篤度、といった因子に応じて様々であろう。当業者であれば、特定の化合物の有効量を、不要な実験を要せずに経験的に判断できるであろう。いくつかの実施態様では、この用語は、ここで解説した当該組成物の使用にとって必要又は充分な量を言う。

【0049】

ある物質について用いられる用語「天然で発生する」とは、ある物質が天然で見られるという事実を言う。例えば、天然のソースから単離でき、そして実験室で人為的な改変を意図的に加えられていない担体は天然で発生したものである。

【0050】

用語「多孔質の粒子」とは、約0.4g/cm³未満の総質量密度を有する粒子を言う。当該粒子の平均直径は、例えば約100nmから15μmの範囲であってよく、あるいは、粒子の組成などの因子に応じてはこれより大きくてよい。

【0051】

用語「配位子」は当業で認められており、別の種と何らかの態様で相互作用する種を言う。一例では、配位子は、ルイス酸と配位結合を形成することができるルイス塩基であってよい。他の例では、配位子は、金属イオンと配位結合を形成する、種、しばしば有機の種、である。配位子は、金属イオンと配位したときに、例えば末端（即ち一個の金属イオンに結合したもの）及び架橋（即ち、2個以上の金属イオンに結合したルイス塩基の一個の原子）を含め、当業者に公知の多種の結合様式を有するであろう。

【0052】

用語「不安定」及び「非不安定」は当業で認められており、通常は、金属イオンに結合した配位子に関してこの文脈で用いられる。当業で公知の通りのこの用語の定義を制限又は改変することを意図する訳ではないが、不安定な配位子とは、特定の状況下でその金属イオンへの結合が壊れると予測されるような配位子と理解してよい。

【0053】

用語「cis」は当業で認められており、原子同士又は基同士が互いに隣り合うように、中央の金属原子の周りに2つの原子又は基がある配置を言う。

10

20

30

40

50

【0054】

用語「trans」は当業で認められており、原子同士又は基同士が互いに隣り合わず、中央の金属イオンを挟んで反対側にあるように、中央の金属原子の周りに2つの原子又は基がある配置を言う。

【0055】

用語「ルイス酸」及び「ルイス酸性」は当業で認められており、上に定義したとおりのルイス塩基から一対の電子を受け取ることのできる化学的部分を言う。

【0056】

用語「ルイス塩基」及び「ルイス塩基性」は当業で認められており、概略的には、特定の反応条件下で一対の電子を供与することのできる化学的部分を言う。ルイス塩基及び金属イオンの種類によっては、いくつかの錯体ではルイス塩基を単一の電子を供与するものと特徴付けることも可能な場合はあるが、しかし大半の目的のためにはルイス塩基は、2つの電子を供与するものと理解するのが最良である。ルイス塩基性の部分の例には、例えばアルコール、チオール、及びアミンなどの無電荷の化合物、及び、例えばアルコキシド、チオレート、カルバニオン、及び多種の他の有機アニオンなどの電荷部分、がある。いくつかの例では、ルイス塩基は、オキシド(O^{2-})などの一個の原子から成っていてもよい。いくつかの、頻度の低い場合では、ルイス塩基又は配位子は正の電荷を持っていてもよい。ルイス塩基は、金属イオンに配位している場合、しばしば配位子と呼ばれる。本発明に関する配位子の更なる解説をここに提供する。

10

【0057】

用語「共有結合」は当業で認められており、2つの原子間の結合であって、このとき電子は2つの原子の両方の核に静電的に引っ張られており、これら核同士の間の電子密度増加の実効効果が核間の反発と平衡するような結合を言う。共有結合という用語は、当該結合が金属イオンとの結合であるような配位結合も包含する。

20

【0058】

用語「配位」は当業で認められており、一個の多電子対供与体が一個の金属イオンに配位結合（「配位する」）するような相互作用を言う。

【0059】

用語「配位結合」は当業で認められており、電子対供与体と金属イオンとの間に誘引力が生じるような、前記電子対供与体と前記金属イオン上の配位部位との間の相互作用を言う。金属イオン及び電子対供与体の性質に応じて、いくつかの配位結合が（完全に共有的な性質でないにしても）多少なりとも共有的な性質を有するとも分類できる場合があるため、この用語の使用は限定的なものとしては意図されていない。

30

【0060】

用語「配位部位」は当業で認められており、例えば液体又はキレート剤などによって供与された電子対を受け取ることのできる、金属イオン上の点を言う。

40

【0061】

用語「遊離配位部位」は当業で認められており、空白であるか、又は供与性の弱い種で占められている、金属イオン上の配位部位を言う。このような種はルイス塩基などの他の種で容易に置換される。

【0062】

用語「配位数」は当業で認められており、電子対を受け取らせることのできる、金属イオン上の配位部位の数を言う。

【0063】

用語「配位ジオメトリ」は当業で認められており、配位部位及び遊離配位部位が金属イオンの周りに空間的に並んだ様態を言う。配位ジオメトリのいくつかの例には、8面体、正方形平面状、三角形、三角形二平面状、及び、当業者に公知の他のものがある。

【0064】

用語「錯体」は当業で認められており、独立して存在できる、一つ以上の電子の豊富な分子もしくは原子及び電子の乏しい分子もしくは原子が、やはりそのそれぞれが独立して

50

存在できる、1つ以上の電子の乏しい分子もしくは原子と結合することで形成される化合物を言う。「配位錯体」とは、金属イオンと電子対供与体との間に配位結合があるような錯体の一種である。遷移金属錯体は、当該金属イオンが遷移金属イオンであるような配位錯体である。一般的には、ここで論じられる用語「化合物」、「組成物」、「物質」等には、錯体、配位錯体、及び遷移金属錯体が含まれる。概略的には、コットン及びウィルキンソンのAdvanced Inorganic Chemistryの教示が、配位錯体及び関連物質についてここに述べられた定義を補助するものとして参照されている。

【0065】

特定の状況下では、配位錯体を、その構成成分から成るものとして理解してよい。例えば、配位錯体は以下の成分：(i)同じ原子であっても、又はなくてもよく、同じ電荷、配位数又は配位ジオメトリ等を有する一つ以上の金属イオン、及び(ii)前記金属イオンと配位結合を形成する一つ以上のルイス塩基、を有していてもよい。このようなルイス塩基の例には、キレート剤及び配位子がある。このようなキレート剤及び配位子の例には、本発明の金属結合ドメイン及び治療剤がある。

10

【0066】

遷移金属錯体が電荷を有する場合、即ち、凝集体中の遷移金属イオン及びいずれかのルイス塩基が中性でない場合、このような錯体は、通常、中性化合物を形成するための対イオンを1つ以上有するであろう。このような対イオンは、配位錯体という用語をどのように使うかに応じて、配位錯体の一部と見なしても、又は見なさなくてもよい。対イオンは、一般に、金属イオンに対して配位結合を形成しないが、これらは、しばしば固体状態において、配位錯対を構成する金属イオン又はルイス塩基と結合することがある。対イオンのいくつかの例には、ニトロート、クロリド、テトラフルオロボレート、ヘキサフルオロホスフェート、及び一般式 RCO_0^- を有するモノカルボキシレートなどのモノアニオンや、スルフェートなどのジアニオンがある。場合によっては、例えばマグヌス(緑)塩 $[Pt(NH_3)_4]^{2+} [PtCl_4]^{2-}$ などのように、配位錯体自体が別の配位錯体に対して対イオンの役目をすることがある。

20

【0067】

同じ化学的部分は配位錯体にとって配位子であっても、又は対イオンであってもよい。例えば、アニオン性配位子クロリドは、金属イオンに配位結合していても、あるいは、結合形成の必要なく対イオンとして働いてもよい。配位錯体中のクロリドで観察される正確な形は、例えば動力学的効果対熱力学的効果などの理論上の考慮や、例えば反応の程度、酸性度、クロリドの濃度といった配位錯体を作製する際に用いる実際の合成法を含め、多種の因子に依るであろう。これらの考慮点は他の対イオンにも同様に応用することができる。

30

【0068】

加えて、配位錯体を溶媒和化させてもよい。溶媒和化とは、固体状態の配位錯体と結合する、通常は溶媒の、そしてしばしば水、の分子を言う。やはり対イオンに関しても、このような溶媒和化分子は、配位錯体という用語をどのように使うかに応じて、配位錯体の一部と見なす場合も、又は見なさない場合もある。

40

【0069】

用語「hrGH」は当業で認められており、ヒト組換え成長ホルモンを言う。

【0070】

用語「テザー」は当業で認められており、ここで用いられる場合は、金属イオン中心と別の化学的部分、しばしば治療剤、との間の化学的連結部分を言う。従って、テザーを当該化学的部分(例えば治療剤)の一部と見なしてもよい。

【0071】

活性物質に関して用いられる場合、用語「持続放出」又は「持続的に放出される」は当業で認められている。例えば、活性物質を一定期間にわたって放出する組成物は、活性物質の全量が一度に生物学的に利用可能になるような大量型投与とは対照的に、持続放出的な特徴を示すであろう。この持続放出の結果、有効量の特定の活性物質の送達が長引くこ

50

とになるであろう。

【0072】

用語「治療効果」は当業で認められており、動物、特に哺乳動物、より具体的にはヒトで薬理活性物質により引き起こされる局所的又は全身の効果を言う。従ってこの用語は、動物又はヒトにおいて、疾患の診断、治癒、軽減、治療又は予防や、所望の身体又は精神の発達及び/又は状態の促進のための使用を意図したいたずれかの物質を意味する。文言「治療上有効量」とは、いたずれかの治療にとって妥当な利点/リスク比で何らかの所望の局所的又は全身の効果を生じるような、このような物質の量を意味する。このような物質の治療上有効量は、治療しようとする対象及び疾患状態や、対象の体重及び年齢、疾患状態の重篤度、投与の態様等、当業者であれば容易に判断できる事項に応じて様々であろう。例えば、本配位錯体など、本発明の特定の化合物を、このような治療に妥当な利点/リスク比で生じるような充分な量、投与してよい。

【0073】

用語「コンビナトリアル・ライブラリ」又は「ライブラリ」は当業で認められており、各反応において、同じ又は異なる反応体又は反応条件を用いて、ライブラリ中の1つ以上の開始材料から合成又は調製された、「メンバー」とも呼ばれることがある複数の化合物を言う。コンビナトリアル・ライブラリ(や他の技術)には数多くの他の関連事項がある。用語「識別子タグ」は当業で認められており、化学ライブラリの合成に用いられる一連の反応中の一ステップを記録するための手段を言う。用語「固定された」は当業で認められており、ある種に関して用いられる場合、ある表面を使用する目的の環境下に存在するよりも強い、当該種に作用する吸引力を持つ前記表面に、当該種を付着させる状態を言う。用語「固体の支持体」は当業で認められており、不溶性のマトリックスであると共に、(選択的に)剛性又は半剛性の表面を有していてもよい物質を言う。用語「リンカ」は当業で認められており、固体の支持体又はポリマ製支持体を含む支持体と、コンビナトリアル・ライブラリのメンバーとを接続する一分子又は分子群を言う。用語「ポリマ製支持体」は当業で認められており、ポリマ製の支持体の官能基との反応により化学的部分を共有結合させられる可溶性又は不溶性のポリマを言う。用語「ポリマ製支持体の官能基」は当業で認められており、ポリマ製支持体のうちで、化学的部分と反応してポリマに支持されたアミノエステルを形成することができる化学的部分を言う。

【0074】

用語「合成の」は当業で認められており、*in vitro*での化学的又は酵素的合成による作製を言う。

【0075】

用語「メソ化合物」は当業で認められており、少なくとも2つのキラル中心を有するが、対称面又は対称点のためにアキラルであるような化学的化合物を言う。

【0076】

用語「キラル」は当業で認められており、鏡像相手を重ね合わせられない性質を有する分子を言い、他方、用語「アキラル」は、鏡像相手に重ね合わせることのできる分子を言う。「プロキラル分子」は、特定のプロセスでキラル分子に転化する可能性を有する分子である。

【0077】

用語「立体異性体」は当業で認められており、同一の化学的構成を有するが、空間中の原子又は基の配置の点で異なるような化合物を言う。具体的には、「エナンチオマ」は、ある化合物の、相互に重ね合わせることのできない鏡像である2つの立体異性体を言う。他方、「ジアステレオマ」は、2つ以上の非対称中心を持ち、その分子が互いの鏡像でないような立体異性体を言う。

【0078】

さらに、「立体選択的プロセス」とは、ある特定の立体異性体を採る反応生成物が、その生成物の別の可能な立体異性体よりも優先的に生じるものである。「エナンチオマ選択的プロセス」とは、ある反応生成物の2つの可能なエナンチオマのうちの一方の生成に有利

10

20

30

40

50

なものである。

【0079】

用語「レジオイソマ」は当業で認められており、同じ分子式を有するが、原子の連結度の点で異なる化合物を言う。従って、「レジオ選択的プロセス」は、特定のレジオイソマの生成の方にとて、他のものよりも有利なものであり、例えば当該反応により、特定のレジオイソマの生成に統計上有意な増加が起きるものである。

【0080】

用語「エピマー」は当業で認められており、同一の化学的構成を持ち、2個以上の立体中心を含有するが、これらの立体中心の一方のみにおいて立体配置が異なるような分子を言う。

10

【0081】

用語「ED₅₀」は当業で認められており、その最大応答又は効果の50%を生じる薬物又は他の化合物又は配位錯体の用量、あるいは代替的には、検査対象又は製剤の50%で所定の応答が生じるような用量、を言う。

【0082】

用語「LD₅₀」は当業で認められており、検査対象の50%で致命的であるような薬物又は他の化合物又は配位錯体の用量を言う。

20

【0083】

用語「治療指数」は当業で認められており、LD₅₀/ED₅₀として定義される、薬物又は他の化合物又は配位錯体の治療指数を言う。

【0084】

用語「アゴニスト」は当業で認められており、天然の伝達物質の作用を模倣するか、あるいは、天然の伝達物質が未知である場合、他の受容体リガンドの非存在下で受容体複合体での変化を起こすような化合物又は配位錯体を言う。

【0085】

用語「アンタゴニスト」は当業で認められており、受容体部位に結合はするが、別の受容体リガンドが存在しない限り、何ら生理変化を起こさないような化合物又は配位錯体を言う。

【0086】

用語「競合的アンタゴニスト」は当業で認められており、受容体部位に結合し、その効果が、アゴニストの濃度増加で相殺されることのある化合物又は配位錯体を言う。

30

【0087】

用語「部分的アゴニスト」は当業で認められており、受容体部位に結合はするが、その濃度に関係なく最大効果を生じないような化合物又は配位錯体を言う。

【0088】

用語「脂肪族の」は当業で認められており、直線状、分枝状、環状のアルカン、アルケン、又はアルキンを言う。いくつかの実施態様では、本発明における脂肪族の基は、直線状又は分枝状であり、1から約20個までの炭素原子を有する。

【0089】

用語「アルキル」は当業で認められており、直鎖アルキル基、分枝状アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含め、飽和脂肪族の基を包含する。いくつかの実施態様では、直鎖又は分枝状アルキルは約30個以下の炭素原子をその骨格（例えば直鎖の場合 C₁-C₃₀、分枝鎖の場合 C₃-C₃₀）に有し、そして代替的には約20個以下を有する。同様に、シクロアルキルは約3個乃至約10個の炭素原子をそれらの環構造に有し、そして代替的には約5、6又は7個の炭素を環構造に有する。用語「アルキル」はまた、ハロ置換アルキルも包含すると定義されている。

40

【0090】

さらに、用語「アルキル」（又は「低級アルキル」）は、炭化水素骨格の一つ以上の炭素に付いた水素を置換した置換基を有するアルキル部分を言う「置換アルキル」を包含す

50

るものである。このような置換基には、例えば、ヒドロキシル、カルボニル（例えばカルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、又はアシル）、チオカルボニル（例えばチオエステル、チオアセテート、又はチオホルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、又は芳香族もしくはヘテロ芳香族の部分が含まれよう。当業者であれば、炭化水素の鎖上で置換された部分は、適当な場合、それら自体を置換してもよいことは理解されよう。例えば、置換アルキルの置換基には、置換及び非置換型のアミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネート及びホスフィネートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホネートを含む）、及びシリル基やエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、及びエステルを含む）、-CN等を含めてもよい。例示的な置換アルキルを下に解説する。シクロアルキルは、さらに、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、-CN等で置換してもよい。

10

【0091】

用語「アラルキル」は当業で認められており、アリール基（例えば芳香族又はヘテロ芳香族の基）で置換されたアルキル基を言う。

【0092】

用語「アルケニル」及び「アルキニル」は当業で認められており、上述のアルキルに長さ及び可能な置換の点で類似であるが、それぞれ少なくとも1つの二重又は三重結合を含有するような不飽和脂肪族の基を言う。

20

【0093】

炭素数を他に明示しない限り、「低級アルキル」とは、上述の通りのアルキル基であるが、その骨格構造に1乃至約10個の炭素、代替的には1乃至約6個の炭素原子を有するようなアルキル基を言う。同様に「低級アルケニル」及び「低級アルキニル」は同様な鎖長を有する。

【0094】

用語「ヘテロ原子」は当業で認められており、炭素又は水素以外のいずれかの元素の原子を言う。ヘテロ原子の例には、硼素、窒素、酸素、リン、硫黄及びセレンイウムがある。

30

【0095】

用語「アリール」は当業で認められており、ゼロ乃至4個のヘテロ原子を含んでいてよい5-、6-及び7-員環の単環式芳香族の基を言い、例えばベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジン等がある。環構造内にヘテロ原子を有するようなアリール基は「アリールヘテロ環」又は「ヘテロ芳香族」と呼ばれることもある。この芳香族の環は、一箇所以上の環位置で、上述したような置換基、例えばハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又はヘテロ芳香族の部分、-CF₃、-CN等で置換されていてよい。「アリール」という用語には、さらに、二つ又はそれ以上の炭素が二つの隣り合った環に共通である（これらの環が「縮合している」）ような二つ又はそれ以上の環を有すると共に、環のうちの少なくとも一つが芳香族であり、例えばその他の環はシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、及び/又は、ヘテロシクリルであるような、多環式の系が含まれる。

40

【0096】

オルト、メタ及びパラという用語は当業で認められており、それぞれ1,2-、1,3-、及び1,4-二置換ベンゼンを言う。例えば1,2-ジメチルベンゼン及びオルト-ジメチルベンゼンという名称は同義である。

50

【0097】

「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環式の基」という用語は、当業で認められており、環構造が1個から4個のヘテロ原子を含むような、3員環から10員環構造、代替的には3員環から7員環を言う。ヘテロ環はまた多環式であってもよい。ヘテロシクリル基には、例えば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサンテン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、チノリン、ブテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキソラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、アゼチジノン及びピロリジノンなどのラクタム、スルタム、スルトン等が含まれる。ヘテロ環式の環は、一つ又はそれ以上の位置で、上述したような置換基、例えばハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、一個のヘテロシクリル、一個の芳香族又はヘテロ芳香族の部分、-CF₃、-CN等で置換されていてもよい。

10

20

30

40

【0098】

「ポリシクリル」又は「多環式の基」という用語は当業で認められており、環が「縮合環である」など、二つ又はそれ以上の炭素が二つの隣り合った環に共通であるような二つ又はそれ以上の環（例えばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール及び/又はヘテロシクリル、など）を言う。隣り合っていない原子を通じて接合された環は「架橋」環と呼ばれる。多環の環のそれぞれは、例えばハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、一個のヘテロシクリル、一個の芳香族又はヘテロ芳香族の部分、-CF₃、-CN等といった上述したような置換基で置換されてもよい。

【0099】

「炭素環」という用語は当業で認められており、環の各原子が炭素であるような芳香族又は非芳香族の環を言う。

【0100】

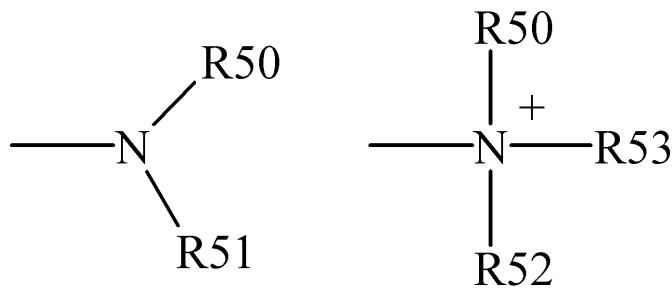
「ニトロ」という用語は当業で認められており、-NO₂を言い、用語「ハロゲン」は当業で認められており、-F、-Cl、-Br又は-Iを言い、「スルフヒドリル」という用語は当業で認められており、-SHを言い、「ヒドロキシル」という用語は-OHを意味し、そして「スルホニル」という用語は当業で認められており、-SO₂-を言う。「ハリド」はハロゲンの対応するアニオンを指し、そして「シュードハリド」はコットン及びウィルキンソンによる「Advanced Inorganic Chemistry」の560に記載された定義を有する。

【0101】

「アミン」及び「アミノ」という用語は、当業で認められており、置換されていない及び置換されたアミンの両方を言い、例えば、一般式：

【0102】

【化1】



10

【0103】

(但し式中、R50、R51及びR'52はそれぞれ個別に一個の水素、一個のアルキル、一個のアルケニル、- (CH₂)_m - R61を表すか、又はR50及びR51は、これらが結合したN原子と一緒にになって、環構造内に4個から8個の原子を有するヘテロ環を完成するものであり、R61は一個のアリール、一個のシクロアルキル、一個のシクロアルケニル、一個のヘテロ環、又は一個の多環を表し、そしてmはゼロか、又は1から8までの間の一整数である)で表すことができる部分である。いくつかの実施態様では、R50又はR51の一方のみが、一個のカルボニルであってもよく、例えばR50、R51及びこの窒素が一緒にになって一個のイミドを形成していくともよい。他の実施態様では、R50及びR51(及び選択に応じてR52)はそれぞれ個別に一個の水素、一個のアルキル、一個のアルケニル、又は- (CH₂)_m - R61を表す。このように、「アルキルアミン」という用語は、置換された又は置換されていない一個のアルキルをそれに結合させて有する、上に定義した通りのアミン基を有し、即ちR₅₀及びR₅₁の少なくとも一方は一個のアルキル基である。

20

【0104】

用語「アンミン」は当業で認められており、金属イオンに配位した一個又は複数のアンモニア部分を含有する化合物を言う。用語「アンモニア」は当業で認められており、水素で置換されたアミン基を言う。

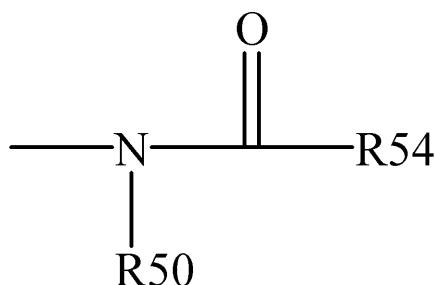
30

【0105】

用語「アシリルアミノ」は当業で認められており、一般式：

【0106】

【化2】



40

【0107】

(但し式中、R50は上に定義した通りであり、そしてR'54は一個の水素、一個のアルキル、一個のアルケニル、又は、- (CH₂)_m - R61(但し式中、m及びR61は上に定義した通りである)を表す)で表すことのできる部分を言う。

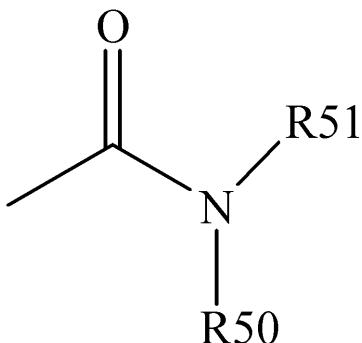
【0108】

「アミド」という用語はアミノ置換カルボニルとして当業で認められており、一般式：

【0109】

50

【化3】



10

【0110】

(但し式中、R50及びR51は上に定義した通りである)によって表すことのできる部分を含む。本発明においていくつかの実施態様のアミドには、不安定な可能性のあるイミドは含まれないであろう。

【0111】

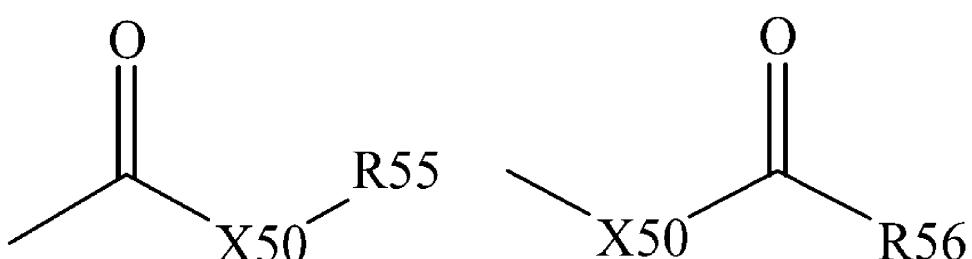
「アルキルチオ」という用語は、それに硫黄ラジカルを結合させて有した、上に定義した通りのアルキル基を言う。いくつかの実施態様では、「アルキルチオ」部分は、-S-アルキル、-S-アルケニル、-S-アルキニル、及び-S-(CH₂)_m-R61(但し式中、m及びR61は上に定義されている)のうちの一つで表される。代表的なアルキルチオ基には、メチルチオ、エチルチオ等が含まれる。

【0112】

「カルボニル」という用語は当業で認められており、一般式：

【0113】

【化4】



30

【0114】

(但し式中、X50は一個の結合であるか、又は一個の酸素又は一個の硫黄を表し、そしてR55及びR56は一個の水素、一個のアルキル、一個のアルケニル、-(CH₂)_m-R61、又は薬学的に許容可能な塩を表し、R'56は一個の水素、一個のアルキル、一個のアルケニル又は-(CH₂)_m-R61(但しこの式中、m及びR61は上に定義されている)を表す)で表すことのできる部分を含むものである。X50が一個の酸素であり、そしてR55又はR56が水素でない場合、この式は一個の「エステル」を表すことになる。X50が一個の酸素であり、R55が上に定義した通りである場合、この部分はここではカルボキシリル基と言及されており、特にR55が一個の水素である場合、この式は「カルボン酸」を表すものである。X50が一個の酸素であり、そしてR56が水素である場合、この式は「ギ酸」を表すことになる。一般的には、上の式の酸素原子が硫黄に置換された場合、この式は「チオールカルボニル」基を表すことになる。X50が一個の硫黄であり、R55又はR56が水素でない場合、この式は「チオールエステル」を表すものである。X50が一個の硫黄であり、R55が水素であれば、この式は「チオール

40

50

カルボン酸」を表すことになる。X50が一個の硫黄であり、R56が水素であれば、この式は「チオールホルマート」を表すことになる。他方、X50が一個の結合であり、そしてR55が水素でない場合、上の式は一個の「ケトン」基を表すものである。X50が一個の結合であり、そしてR55が水素である場合、上の式は「アルデヒド」基を表す。

【0115】

「アルコキシル」又は「アルコキシ」という用語は当業で認められており、一個の酸素ラジカルを結合させて有する、上に定義した通りのアルキル基を言う。代表的なアルコキシル基には、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、t-ブトキシ等がある。「エーテル」は一個の酸素によって共有結合した二つの炭化水素である。従って、アルキルをエーテルにするようなアルキルの置換基は、例えば、-O-アルキル、-O-アルケニル、-O-Alkyl、-O-(CH₂)_m-R61(但し式中、m及びR61は上に説明した通りである)のうちの1つで表すことができるものなど、アルコキシルであるか、又はアルコキシルに似ている。

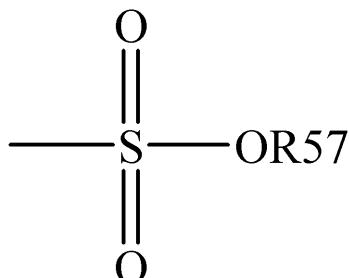
10

【0116】

「スルホネート」という用語は当業で認められており、一般式：

【0117】

【化5】



【0118】

(但し式中、R57は一個の電子対、水素、アルキル、シクロアルキル、又はアリールである)で表すことができる部分を言う。

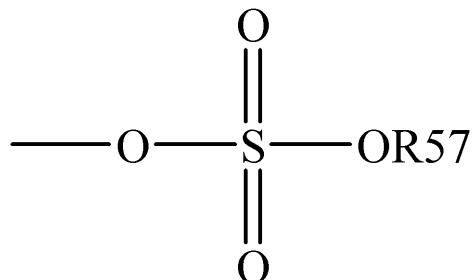
30

【0119】

「スルフェート」という用語は当業で認められており、一般式：

【0120】

【化6】



【0121】

(但し式中、R57は上に定義したとおりである)によって表すことができる部分を含む。

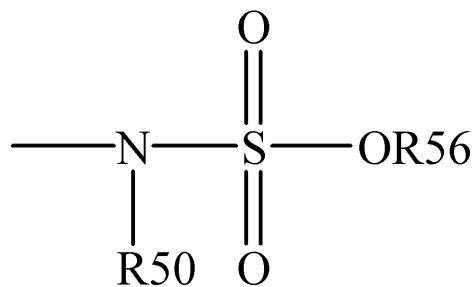
【0122】

「スルホンアミド」という用語は当業で認められており、一般式：

【0123】

50

【化7】



10

【0124】

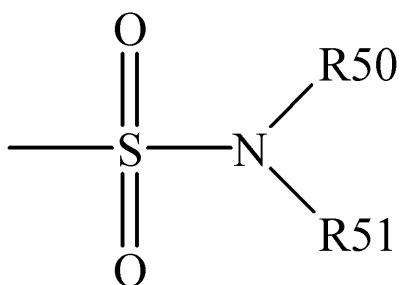
(但し式中、R50及びR56は上に定義した通りである)で表すことのできる部分を含む。

【0125】

「スルファモイル」という用語は当業で認められており、一般式：

【0126】

【化8】



20

【0127】

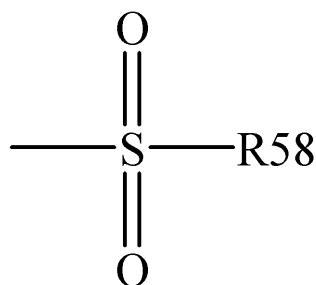
(但し式中、R50及びR51は上に定義した通りである)で表すことのできる部分を言う。

【0128】

「スルホニル」という用語は当業で認められており、一般式：

【0129】

【化9】



40

【0130】

(但し式中、R58は以下：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールのうちの1つである)で表すことのできる部分を言う。

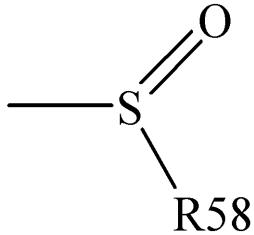
【0131】

50

「スルホキシド」という用語は当業で認められており、一般式：

【0 1 3 2】

【化 1 0】



10

【0 1 3 3】

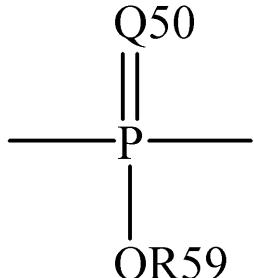
(但し式中、R 5 8 は上に定義したとおりである)で表すことができる部分を言う。

【0 1 3 4】

用語「ホスホリル」は当業で認められており、一般的には式：

【0 1 3 5】

【化 1 1】



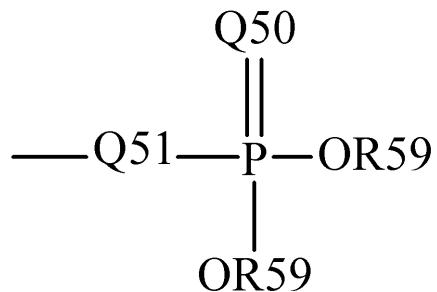
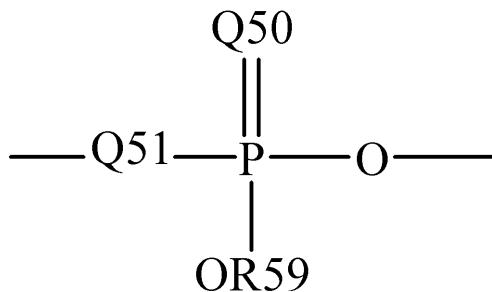
20

【0 1 3 6】

(但し式中、Q 5 0 は S 又は O を表し、そして R 5 9 は水素、一個の低級アルキル又は一個のアリールを表す)で表すことができる。例えばアルキルなどを置換するのに用いる場合、ホスホリルアルキルのホスホリル基は一般式：

【0 1 3 7】

【化 1 2】



30

40

【0 1 3 8】

(但し式中、Q 5 0 及び R 5 9 はそれぞれ個別に上に定義したとおりであり、そして Q 5 1 は O、S 又は N を表す)で表すことができる。Q 5 0 が S である場合、そのホスホリル部分は「ホスホロチオエート」である。

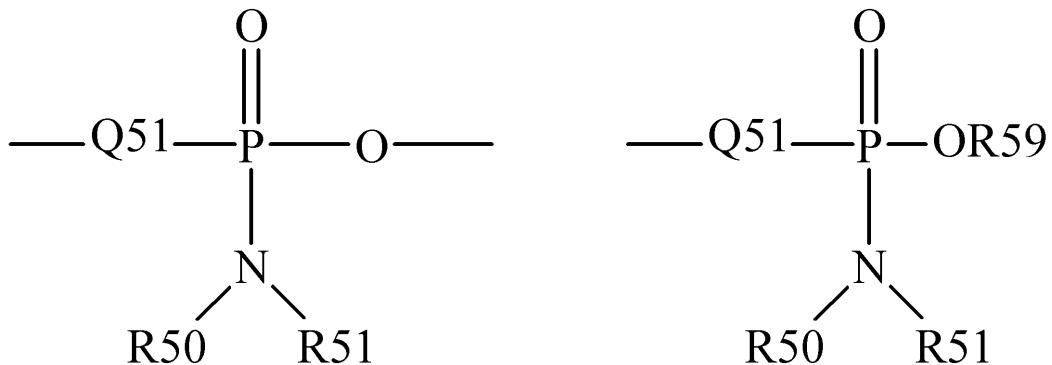
【0 1 3 9】

用語「ホスホールアミジト」は当業で認められており、一般式：

【0 1 4 0】

50

【化13】



10

【0141】

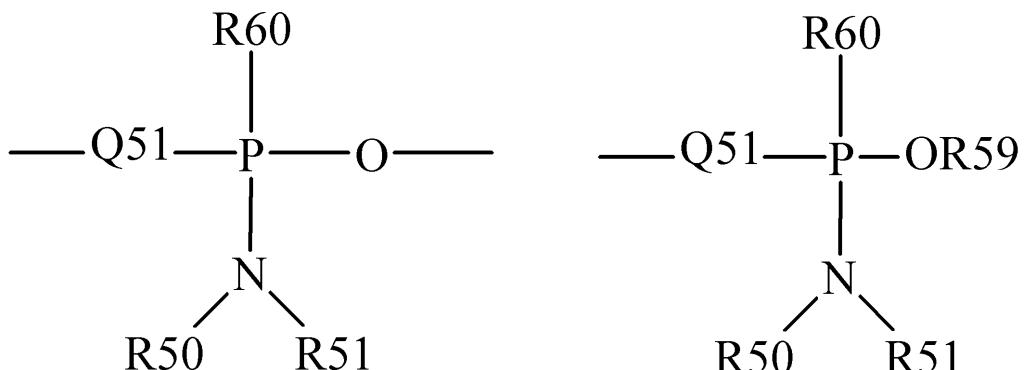
(但し式中、Q51、R50、R51及びR59は上に定義した通りである)で表すことができる。

【0142】

用語「ホスホンアミジト」は当業で認められており、一般式：

【0143】

【化14】



20

【0144】

(但し式中、Q51、R50、R51及びR59は上に定義した通りであり、そしてR60は一個の低級アルキル又は一個を表す)で表すことができる。

【0145】

アルケニル基及びアルキニル基には、同じような置換を行って、例えばアミノアルケニル、アミノアルキニル、アミドアルケニル、アミドアルキニル、イミノアルケニル、イミノアルキニル、チオアルケニル、チオアルキニル、カルボニル置換アルケニル又はアルキニルなどを作製することができる。

【0146】

例えばアルキル、m、n等などの各表現の定義は、いずれかの構造に2回以上ある場合は、同じ構造の他の場所でのその定義からは独立であることが意図されている。

【0147】

用語「セレノアルキル」は当業で認められており、置換されたセレノ基をそれに結合させて有したアルキル基を言う。アルキル上で置換してもよい「セレノエーテル」の例は、-Se-アルキル、-Se-アルケニル、-Se-アルキニル、及び、-Se-(CH₂)_m-R61(但し式中、m及びR61は上に定義されている)のうちの一つから選択される。

40

【0148】

トリフリル、トシル、メシル、及びノナフリルという用語は当業で認められており、それぞれトリフルオロメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル、及びノナフルオロブタンスルホニル基を言う。トリフレート、トシレート、メシレート、及びノナフレートという用語は当業で認められており、それぞれトリフルオロメタンスルホニ

50

ートエステル、p-トルエンスルホネートエステル、メタンスルホネートエステル、及びノナフルオロブタンスルホネートエステル官能基、及びこれらの官能基を含有する分子を言う。

【0149】

Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、及びMsという略語は、それぞれメチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、及びメタンスルホニルを表す。当業の有機化学者が用いる省略のより包括的なリストは、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリの各巻の第一版に見られるが、このリストは典型的には、スタンダード・リスト・オブ・アブリビエーションズという標題の表で提供されている。

10

【0150】

本発明のいくつかの化合物は、特定の幾何学的もしくは立体異性学的形状で存在してもよい。加えて、本発明のポリマは光学活性であってもよい。本発明は、cis-及びtrans-異性体、R-及びS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、これらのラセミ混合体、及びこれらの他の混合体を含め、あらゆるこのような化合物を、本発明の範囲に入るものと、考える。更なる非対称の炭素原子がアルキル基などの置換基に存在していてもよい。このような異性体や、それらの混合物はすべて、本発明に包含されるものと、意図されている。

【0151】

例えば、本発明のある化合物の特定のエナンチオマーを欲しい場合、これは非対称合成又はキラル補助による誘導法で作製することができ、この場合、その結果得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基を開裂させて所望の純粋なエナンチオマーを得る。あるいは、分子がアミノなどの塩基性の官能基を含有する場合、又はカルボキシルなどの酸性の官能基を含有する場合、適した光学的に活性な酸又は塩基でジアステレオマーの塩を形成した後、このように形成されたジアステレオマーを、当業で公知の分別晶出又はクロマトグラフィーで分離した後、純粋なエナンチオマーを回収してもよい。

20

【0152】

「置換」又は「で置換された」には、このような置換が、置換された原子及び置換基にとって可能な原子価に従ったものであり、その置換の結果、例えば、転位、環化、除去又は他の反応といった変換を自発的には行わない化合物など、安定した化合物ができるという、暗黙の前提が含まれるものと理解されよう。

30

【0153】

「置換された」という用語は、有機化合物のあらゆる許容できる置換基を含むものとして考察されている。広い局面では、この許容可能な置換基には、有機化合物の非環式及び環式、枝分かれ式及び非枝分かれ式、炭素環式及びヘテロ環式、芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。置換基の例には、例えば、上に説明したものがある。許容可能な置換基は、適した有機化合物にとっては、一つ又はそれ以上であってもよく、同じ又は異なるものであってもよい。本発明の目的のためには、窒素などのヘテロ原子は水素置換基、及びノ又は、そのヘテロ原子の原子価を満たす、ここに説明した有機化合物のいずれかの許容可能な置換基を有していてもよい。本発明は、いかなる態様でも、有機化合物の許容可能な置換基によって限定されるとは意図していない。

40

【0154】

本発明の目的のためには、化学元素は、ハンドブック・オブ・ケミストリー・アンド・フィジックス、第67版、1986-87、表紙内側のCASバージョンの元素周期表に基づいて表されている。さらに本発明の目的のために、「炭化水素」という用語は少なくとも一つの水素及び一個の炭素原子を有するあらゆる許容可能な化合物を含むものとして考察されている。広い局面では、この許容可能な炭化水素には、非環式及び環式、枝分かれ式及び非枝分かれ式、炭素環式及びヘテロ環式、芳香族及び非芳香族の、置換された又は置換されていなくともよい有機化合物が含まれる。

【0155】

50

用語「保護基」は当業で認められており、望ましくない化学的変換から一個の潜在的反応性官能基を保護する一時的な置換基を言う。このような保護基の例には、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、並びに、それぞれアルデヒド及びケトンのアセタル及びケタルがある。この保護基化学の分野はGreene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991によりレビューがなされている。

【0156】

用語「水酸基保護基」は当業で認められており、合成法中に望ましくない反応から水酸基を保護することを意図した基を言い、例えばベンジル、又は、当業で公知の他の適したエステルもしくはエーテル群がある。

10

【0157】

用語「カルボキシル保護基」は当業で認められており、アミノ酸又はペプチドのC末端や、あるいは酸性もしくはヒドロキシルアゼピン環置換基など、合成法中に望ましくない反応からカルボン酸基を保護することを意図した基を言う。カルボキシル基の保護基の例には、例えば、ベンジルエステル、シクロヘキシリエステル、4-ニトロベンジルエステル、t-ブチルエステル、4-ピリジルメチルエステル等がある。

【0158】

用語「アミノ遮断基」は当業で認められており、何らかの他の官能基に対して起こさせる反応にアミノ基が参与することを防ぐが、必要に応じて当該アミンから取り除くことのできる基を言う。このような基は、上に引用したGreene and Wutsの第7章、及びBarton, *Protective Groups in Organic Chemistry*、第2章(McOmicie, ed., Plenum Press, New York, 1973)に解説されている。適した基の例には、アシル保護基、例えば、例示するなら、ホルミル、ダンジル、アセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、スクシニル、メトキシスクシニル、ベンジル及び置換ベンジル、例えば3,4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、及びトリフェニルメチル；式-COORのもの（但し式中、Rにはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2,2,2-トリクロロエチル、1-メチル-1-フェニルエチル、イソブチル、t-ブチル、t-アミル、ビニル、アリル、フェニル、ベンジル、p-ニトロベンジル、o-ニトロベンジル、及び2,4-ジクロロベンジルなどの基が含まれる）；アシル基及び置換アシル、例えばホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、及びp-メトキシベンゾイル；並びに他の基、例えばメタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、p-ブロモベンゼンスルホニル、p-ニトロフェニルエチル、及びp-トルエンスルホニル-アミノカルボニル、がある。好適なアミノ遮断基はベンジル(-CH₂C₆H₅)、アシル[C(O)R₁]又はSiR₁₃（但し式中R₁はC₁-C₄アルキル、ハロメチル、又は2-ハロ-置換-(C₂-C₄アルコキシ)である）、芳香族のウレタン保護基、例えばカルボニルベンジルオキシ(Cbz)；並びに脂肪族のウレタン保護基、例えばt-ブチルオキシカルボニル(Boc)又は9-フルオレニルメトキシカルボニル(FMOC)、である。

20

【0159】

例えば低級アルキル、m、n、p等の各表現の定義は、いずれかの構造に2回以上ある場合は、同じ構造の他の場所でのその定義からは独立であることが意図されている。

40

【0160】

「電子求引基」という用語は当業で認められており、ある一個の置換基が、隣り合った原子から価電子を引き付ける傾向を言い、即ち、この置換基は隣り合った原子に対して電気的に陰性である。電子求引力のレベルの定量はハメットのシグマ(σ)定数によって表される。このよく知られた定数は、数多くの文献、例えばJ. March, *Advanced Organic Chemistry* McGraw Hill Book Company, New York, (1977版)の251から59に説明されている。このハメットの定数の値は、[P]がパラ置換を示すものとしたとき、一般的には電子供与基の場合はマイナスであり(NH₂の場合 [P] = -0.66)、そして電子求引基の場合にはプラスである(ニトロ基の場合 [P] = 0.78)。代表的な電子求引基には、ニトロ、アシル、ホルミル、スルホニル、トリフルオロメチル、シアノ、

50

クロリド等がある。代表的な電子供与基にはアミノ、メトキシ等がある。

【0161】

用語「アミノ酸」は当業で認められており、アミノ酸類似体及び誘導体も含め、アミノの官能性及び酸の官能性の両方を含有する天然又は合成のあらゆる化合物を言う。

【0162】

用語「アミノ酸残基」及び「ペプチド残基」は当業で認められており、そのカルボキシル基の-OHのないアミノ酸又はペプチド分子を言う。

【0163】

用語「アミノ酸残基」はさらに、ここで言及されるいづれかの具体的なアミノ酸の類似体、誘導体及び同属種や、C末端もしくはN末端が保護されたアミノ酸誘導体（例えばN末端又はC末端保護基で修飾されたものなど）も包含する。

【0164】

天然アミノ酸の名称はここではIUPAC-IUBの推奨に従って省略されている。

【0165】

ここで開示された「反転」又は「レトロ」ペプチド配列とは、共有結合したアミノ酸残基（又はその類似体もしくはミメティック）の配列全体のうちで、通常の左から右に向かう方向に読むと、ペプチド結合のアミノ部分がカルボニル部分の（後ろではなく）前に来るよう、アミノ酸骨格中のペプチド結合形成の通常のカルボキシルからアミノへという方向が反転されているような部分を言う。概略的にはGoodman et al. Accounts of Chem. Res. 12:423 (1979)を参照されたい。

【0166】

ここで解説される反転した方向のペプチドには、(a) 一個以上のアミノ末端残基が反転（「rev」）方向に変化している（こうして第二の「カルボキシ末端」が当該分子の一番左側部分に生じている）もの、及び(b) 一個以上のカルボキシル末端残基が反転（「rev」）方向に変化している（こうして第二の「アミノ末端」が当該分子の一番右側部分に生じている）もの、がある。ペプチド（アミド）結合は、通常の方向の残基と反転方向の残基との間の境界面には形成され得ない。

【0167】

従って、反転したペプチド（反転したアミド）結合を利用し、上述の配列の2つの隣接部分を、適したアミノ酸ミメティック部分を用いて連結すれば、本発明の特定の反転したペプチド化合物を形成できよう。

【0168】

加えて、このような化合物において結合方向を反転させるには、一般に、反転していないペプチドのそれと類似の側鎖の空間方向を維持するために、反転後のアミノ酸残基のエナンチオマー上の配置の反転も必要である。当該ペプチドの反転部分のアミノ酸の配置は通常(D)型であり、そして非反転部分の配置は通常、(L)型である。結合活性を最適にするために適していれば、反対又は混合した配置も許容できる。

【0169】

用語「核酸」は当業で認められており、デオキシリボ核酸（DNA）や、適当な場合にはリボ核酸（RNA）などのポリヌクレオチドを言う。この用語はさらに、均等物として、又クレオチド類似体から作製されたRNA又はDNAの類似体や、そして口述する実施態様に該当する場合には、一本鎖（例えばセンス又はアンチセンス）及び二本鎖のポリヌクレオチドも包含するものと、理解されたい。

【0170】

「撮像剤」は、標的に結合したときに検出可能な画像を生じることのできる組成物を意味することとし、その中には放射性核種（例えば、In-111、Tc-99m、I-123、I-125、F-18、Ga-67、Ga-680）；ポジトロン放射形断層撮影法(PET)及び単一光子放射形コンピュータ断層撮影法(SPECT)には、不対スピン原子及びフリーラジカル（例えばFe、ランタニド、及びGd）；並びに磁気共鳴画像法(MRI)用の造影剤（例えばキレート化(DTPA)マンガニーズmanganese）、を含むものとする。撮像剤については以下にさらに論じる。

10

20

30

40

50

【0171】

用語「低分子」は当業で認められており、約2000 amu未満、又は約1000 amu未満、そしてさらに約500 amu未満の分子量を有する組成物を言う。低分子は、例えば、核酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチド核酸、ペプチドミメティック、糖質、脂質又は他の有機(炭素含有)又は無機分子であってよい。数多くの製薬会社が、本発明の検定のいずれかでスクリーニングすることのできる、しばしば真菌、細菌、又は藻類抽出物である、化学的及び/又は生物学的混合物の広汎なライプラリを有する。用語「低有機分子」とは、有機又は医学的化合物としてしばしば同定される低分子を言うが、核酸、ペプチド又はポリペプチドのみであるような分子は包含しない。

【0172】

用語「調節」は当業で認められており、ある応答の上方調節(即ち活性化又は刺激)、下方調節(即ち阻害又は抑制)、又は二者の組合せもしくは別々を言う。

【0173】

用語「予防的」又は「治療的」処理は当業で認められており、ホストに対する当該の組成物のうちの1つ以上の投与を言う。それが、望ましくない状態(例えばホスト動物の疾患又は他の望ましくない状態)の臨床上の発現の前に投与されるのであれば、その処理は予防的であり、即ち、それは、望ましくない状態の発症からホストを防御するものであり、他方、望ましくない状態の発現後に投与されるのであれば、その処理は治療的(即ち、それは、既存の望ましくない状態又はそれによる副作用を低減、改善又は維持することを意図するものである)。

【0174】

当該の方法で処理しようとする「患者」、「対象」又は「ホスト」とは、ヒト又はヒト以外の動物のいずれかを意味する場合がある。

【0175】

用語「哺乳動物」は当業で公知であり、哺乳動物の例には、ヒト、靈長類、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、及びげっ歯類(例えばマウス及びラット)、がある。

【0176】

用語「生物学的利用能のある」は当業で認められており、本発明の形の1つであって、それ、又は投与された量の一部が、投与された対象又は患者に吸収される、取り入れられる、又は、生理学的に利用可能になるような形を言う。

【0177】

用語「薬学的に許容可能な塩」は当業で認められており、本発明の配位錯体などを含め、化合物の比較的に非毒性の、無機及び有機酸添加塩を言う。

【0178】

用語「薬学的に許容可能な担体」は当業で認められており、いずれかの補助剤又は組成物もしくはその成分を身体の一臓器又は身体の一部分から、身体の別の臓器又は一部分に運ぶ又は輸送することに関与する、例えば液体又は固体の充填剤、希釀剤、医薬品添加物、溶媒又は封入剤などの薬学的に許容可能な材料、組成物又は賦形剤を言う。各担体は、その補助剤中のその他の成分に対して適合性があり、かつ、患者にとって有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体として働くことのできる材料のいくつかの例には、(1)ラクトース、グルコース及びスクロースなどの糖類、(2)コーンスターク及びいもでんぶんなどのでんぶん、(3)カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びセルロースアセテートなど、セルロース及びその誘導体、(4)粉末トラガカント、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)ココアバター及び座薬用ろうなどの賦形剤、(9)ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ごま油、オリーブ油、コーン油及び大豆油などの油脂類、(10)プロピレングリコールなどのグリコール、(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなどのポリオール、(12)オレイン酸エチル及びラウリル酸エチルなどのエステル、(13)寒天、(14)水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、(15)アルギン酸、(16)無発熱源水、(17)等張性生理食塩水、(18)

10

20

30

40

50

リンガー液、(19)エチルアルコール、(20)リン酸緩衝液、及び(21)薬剤調合に用いられるその他の非毒性の適合性物質、がある。

【0179】

用語「全身投与」、「全身的に投与する」、「末梢投与」及び「末梢的に投与する」は当業で認められており、患者の全身に入り、従って代謝及びその他の同様なプロセスを受けるような、例えば皮下投与など、中枢神経系に直接投与する以外の方法で当該の補助剤、組成物、治療物質又は他の物質を投与することを言う。

【0180】

用語「非経口投与」及び「非経口的に投与する」は当業で認められており、通常は注射による、腸内及び局所投与以外の投与形態を言い、限定的な意味はないが、静脈内、筋肉内、動脈内、鞘内、囊内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内及び胸骨内注射及び輸注が含まれる。

【0181】

ここで解説された化合物の考えられる均等物には、目的の化合物の特徴に悪影響を与えないような置換基の簡単な変更が一箇所以上行われているが、その他の点でそれに相当すると共に、それと同じ全体的性質を有する化合物（例えば繋ぎ止められた治療剤を含んで成る他の配位錯体など）が含まれる。一般的には、本発明の化合物は、例えば以下に解説された通りの概略的反応スキームに示される方法か、又はその変更例により、容易に入手できる開始材料、試薬、及び従来の合成法を用いて、調製できよう。これらの反応において、それら自体公知であるが、ここでは特に言及されていないバリエントを利用することも可能である。

【0182】

序説

部分的には、本発明は、金属結合ドメインを持つ担体と、前記金属結合ドメインにキレートした金属イオンと、前記金属イオンに配位した金属結合ドメインを持つ活性物質とに関する。更なる実施態様では、前記担体は保護側鎖を含有していてもよい。

【0183】

本発明の担体組成物は、直線状又は分枝状の構造のポリマ及びコポリマ、あるいはその結合体、ミセル、乳濁液、及び固体表面を包含するものであり、前記ポリマは、さらに、少なくとも2種のポリマを含む超分子構造に自己編成してもよい。前記コポリマは、主なポリマ要素の1つとして、金属結合ドメインを含有する骨格担体を含有し、この金属結合ドメインは、骨格要素のうちの単量体単位に共有結合した、又は、金属結合ドメインの形成によって自発的折り畳みを起こす修飾されていない単量体単位から構成された、キレート基を含む。

【0184】

ある例では、本発明の組成物は、重合化の程度が2乃至10,000の範囲である骨格直線状ポリアミノ酸を含み、この骨格ポリアミノ酸に、300乃至6000Dの質量を持つメトキシポリエチレンギリコール(mPEG)の保護鎖及びキレート基が個別かつ共有結合により連結しており、前記保護鎖及びキレート基は骨格に個別に連結している。別の例では、重合化の程度は100乃至1,000の範囲である。さらに別の例では、重合化の程度は100乃至300の範囲である。本発明の金属結合ドメインは、窒素を含有するポリカルボン酸を含んでいてよく、この場合、カルボキシル基の少なくとも1つを、当該キレートを本発明の組成物の担体骨格ポリマ成分に共有結合させるために用いてよい。室温又は高温で、本発明の担体組成物中に含まれたキレートに前記金属イオンを付加すると、配位錯体（金属-キレート）が形成される。これらの金属-キレート錯体は、精製済みの状態で加えられるか、又は、バルクタンパク質又は血漿タンパク質の存在下で加えられた、ペプチド又はタンパク質の金属結合ドメインに結合して、金属-キレートとペプチド又はタンパク質との間に形成された配位錯体を含有する薬物送達組成物を形成する。本発明のペプチド又はタンパク質のアミノ酸配列には、本発明の組成物に結合したペプチド又はタンパク質と金属-キレート錯体との間に形成される錯体の安定性を高める一つ以上のヒスチジン又はシステインが含まれ

10

20

30

40

50

ていてもよい。

【0185】

医学上、治療上、ターゲティング上又は診断上の効果を提供することを目的として、ペプチド及びタンパク質を身体内の細胞上のそれらの受容体又は他の分子ターゲットに送達するためには、金属-キレートとペプチド又はタンパク質との間の結合を、当該担体組成物に結合した金属-キレートからペプチド又はタンパク質が解離できるように、選択する。金属-キレートとペプチド又はタンパク質との間の結合の解離は、競合する化合物（ヒスチジン、イミダゾール）を投与することにより、加速させることができる。

【0186】

ペプチド及びタンパク質や他の生物活性分子を水及び有機溶媒をベースにした調合物及び薬物送達系の環境で安定化させ、より良好に分布／分解させることを目的とすれば、ポリマ、キレート-金属、及び結合ペプチド又はタンパク質の結合を解説した通りの組成とすれば、活性分子の安定性、可溶性及び分散を著しく高めることができる。

【0187】

担体

本発明の担体は、活性物質に配位した金属イオンをキレートした少なくとも1つの金属結合ドメインを支持することができれば、いかなる物質であってもよい。担体の非限定的な例には、ポリマ及びコポリマ、ミセル、逆ミセル、リポソーム、マイクロスフェア、乳濁液、ヒドロゲル、マイクロ粒子、ナノ粒子、並びに固体表面、がある。ある局面では、担体は生体適合性である。

【0188】

(i) ポリマ及びコポリマ

いくつかの実施態様では、例えば当該の式のいずれかに示された反復配列を含むなど、本組成物のポリマ又はコポリマは、約2000以下ダルトンから約1,000,000ダルトン以上の範囲、あるいは代替的には約10,000、20,000、30,000、40,000、又は50,000ダルトン、より具体的には少なくとも約100,000ダルトン、そしてさらに具体的には少なくとも約250,000ダルトン、あるいはさらに少なくとも500,000ダルトンの分子量を有する。さらに数平均分子量(M_n)は幅広く様々であってよいが、概ね約1,000乃至約200,000ダルトン、又は約1,000乃至約100,000ダルトン、さらには約1,000乃至約50,000ダルトンの範囲に入るであろう。ある実施態様では、 M_n は約8,000乃至45,000ダルトンの範囲で様々である。当該ポリマのある一試料中に幅広い範囲の分子量が存在している場合もある。例えば、試料内の分子が、2、5、10、20、50、100以上の因数で異なる分子量、又は、2、5、10、20、50、100以上の因数で平均分子量から異なる分子量を有しているかも知れない。

【0189】

分子量を判定する方法の1つは、ゲル浸透クロマトグラフィ（「GPC」）、例えば混合ベッド・カラム、 CH_2Cl_2 溶媒、光散乱検出子、及びオフラインdn/dcによる。他の方法は当業で公知である。

【0190】

いくつかの実施態様では、ポリマの固有粘度は、一般に、40のクロロホルム中で約0.01乃至約2.0 dL/gまでで様々であるが、代替的には、約0.01乃至約1.0 dL/gそして時には約0.01乃至約0.5 dL/gまでで様々である。

【0191】

本ポリマのガラス転移温度(T_g)は幅広く様々であってよく、ポリマ成分中の分枝の程度、ポリマを作製するために用いられるリン含有単量体の相対的比率等の多種の因子に左右される。本発明の製品が剛性の固体である場合、 T_g はしばしば約-10乃至約80の範囲内、特に約0乃至50の間、そしてさらに具体的には約25乃至約35の範囲内である。他の実施態様では、 T_g は、本発明の組成物を体温で流動可能なままとするよう充分低い。このように、本発明で用いられるポリマのガラス転移温度は、通常、約0乃至約37、又は代替的には約0乃至約25である。

【0192】

10

20

30

40

50

他の実施態様では、本発明のポリマ組成物は、可撓性又は流動性の物質であつてよい。用いるポリマがそれ自体、流動性である場合、本発明のポリマ組成物は、たとえ粘性であつても、流動性するために生体適合性の溶媒を含有する必要はなく、しかし尚、微量又は残存性の量の生体適合性溶媒が存在していてもよい。

【0193】

可撓性ポリマを固体物品の製造に用いてもよい。可撓性は、繰り返し曲げられ、またその最初の形状を回復することができるという能力を有することに關係する。可撓性ポリマから作製された固体の物品は、隣接する器官又は身体壁面の運動に遭遇することになる解剖学的領域への配置に向けて適合される。このように、可撓性の固体物品は、このような組織の運動により充分に変形させることができるために、組織損傷を起こすことがない。可撓性は、固体の物品がその最初の位置を外れ、不測の運動構造に遭遇しかねない場合に特に有利である。可撓性を持つことにより、固体の物品は運動構造を損傷することなく、その邪魔にならないように曲がることができる。このような可撓性の物品は、頸部の頸動脈などの拍動性血管を覆ったり、又は、やはり局部的運動の影響を受けることのある頸静脈などの頸部のより纖細な構造を覆うために、適切であろう。同様に、可撓性の固体の物品を、脊髄副神経などの頸部切開中に露出する神経を保護するために用いてもよく、このとき当該固体の物品の可撓性により、運動に遭遇した場合でも、神経に侵食したり、損傷することなく、曲げ又は変形を起こすことができよう。前述の方法で本発明に基づく固体の担体を使用すると、機能させることができ重要な構造を外科的に保存した状態で、より範囲の狭い切開術を行うことが可能になるであろう。固体の物品は特定の解剖学的区域に移植するのに適した三次元構造として構成されていてもよい。固体の物品を、特定の解剖学的区域の寸法や機能上の要件に適したフィルム、メッシュ、シート、チューブ、又は他のいずれかの形状に形成してもよい。当業者に公知の方法を用い、化学的成分の修飾及びその架橋を行うことにより、ポリマの物理的特性を、所望の程度の可撓性を得るように調節してもよい。

【0194】

ポリマ製担体の例には、カルボキシル化もしくはカルボキシメチル化直線状ポリ-*L*-リジン (PL) 又はポリ-*D*-リジン；カルボキシル化もしくはカルボキシメチル化ポリ-アルファ,ベータ-(2-アミノエチル)-*D,L*-アスパルトアミド；ポリ-*L*-アスパラギン酸；ポリ-グルタミン酸、正もしくは負の電荷を持つアミノ酸とヒスチジンとのコポリマ、カルボキシル化ポリエチレンイミン、即ち炭酸の誘導体と反応したポリエチレンイミン；カルボキシル基を持つ天然の糖又はその化学的に誘導された生成物、例えば：ガラクトロン酸、グルクロロン酸、マンヌロン酸、ヒアルロン酸、ペクチン酸、ノイラミン酸、アルギン酸、カラゲナン；酸化デキストラン；アミン化した、例えば連結したアミノ基を含有するなどの、直線状もしくは枝状の多糖又はオリゴ糖；カルボキシル化、カルボキシメチル化、硫酸化もしくはリン酸化した多糖又はオリゴ糖、例えば炭酸、二炭酸、硫酸、アミノ硫酸、リン酸の誘導体と反応した結果、カルボキシル基、アミノカルボキシル基、カルボキシメチル基、硫酸基、アミノ基又はリン酸基が連結したもの、などがある。このようなオリゴ糖は、例えばデキストラン、マンナン、キシラン、ブルラン、セルロース、キトサン、アガロース、フコイダン、ガラクタン、アラビナン、フルクタン、フカン、キチン、ブツラン(原語: pustulan)、レバン又はペクチンなどの化学変化により得られよう。加えて、これらの多糖又はオリゴ糖は、例えばグルコース、ガラクトース、マンノース、ガラクトース、デオキシグルコース、リボース、デオキシリボース、アラビノース、フコース、キシロース、キシロース、リブロース、ポリアミドアミンなどの单糖の、直線状もしくは枝状ヘテロポリマ又はホモポリマ；ポリアクリル酸；カルボキシル基又はアミノ基が化学的に連結した多価アルコール、例えばポリビニルアルコール、ポリキシリトールなど、に代表されよう。ポリアミノ酸の分子量は、好ましくは、1000より大きく、100000より小さいとよい。分子量 (MW) 分布幅の小さいポリアミノ酸が、MW分布幅の大きいものより好ましい。ポリアミノ酸はペプチド結合により連結される。ポリアミノ酸は、化学合成又は遺伝子操作などの組換え技術により調製される。本発明での使用に適したポリマの更なる例

10

20

30

40

50

については、米国特許第6,509,323号；第6,492,560号；第6,468,532号；第6,521,736号；第6,348,069号；第5,871,710号；及び第6,051,549号を参照されたい。別の実施態様では、担体として作用するポリマは、金属イオンが配位し、ひいては活性物質が配位する先の金属結合ドメインを、遠くの端部で形成する官能基を持つポリ(エチレングリコール)(PEG)であつてよい。概略的には、本実施態様を、以下：PEG-MBD-金属-MBD-活性物質で表すことができよう。代替的には、PEGを、その骨格に沿って官能化して、MBD-金属-MBD-活性物質部分が骨格から側鎖として延びるようにしてもよい。この官能化により、保護鎖も同様に側基とすることができます。

【0195】

(i) ミセル、逆ミセル、リポソーム及びマイクロスフェア

10

疎水性及び親水性ドメインの両方を含有する両親媒性化合物は、典型的には、例えばリポソーム、ミセル型又は逆ミセル型構造などのベシクル構造に構成されている。リポソームは脂質分子(通常はホスホリピド)から成る膜に完全に封入された水分量を含有することができる。ミセル及び逆ミセルは両親媒性の分子を含有するが、膜に完全に封入された水分量は含有しない顕微鏡的ベシクルである。ミセルでは、両親媒性化合物の親水性部分が外側(ベシクルの表面)に向いているが、他方、逆ミセルでは、両親媒性化合物の疎水性部分が外側に来る。こうして逆ミセルは水及び巨大分子の両方をこの逆ミセル中で可溶化できる極性のコアを含有する。コアの水分プールの体積が増すにつれ、その水環境はバルク水の物理的及び化学的特徴に適合し始める。その結果、この逆ミセルを油中水のマイクロ乳濁液と呼ぶことができる。

【0196】

水中に、ミセルを構成する二種以上の構成成分が充分な濃度、存在する場合、これらの成分は自発的に凝集して熱力学的に安定なポリマ製ミセルとなる。このミセル粒子はマイクロスフェア型の形状を採り、基本的には、二重層を持つ。コアの「層」は、例えば疎水性ポリエステル同士の間の疎水性相互作用により、形成される。同様に、表面の「層」は、例えば親水性ポリカチオンの水との相互作用など、対応する親水性相互作用により、形成される。第一の成分の親水性部分はポリカチオンであるため、正味で正の電荷がミセル表面周囲に存在することになるであろう。

【0197】

金属結合性を有する機能的化合物は、(1)官能基を持つ第三のコポリマ成分を作製し、(2)前記コポリマを、予め作製済みのポリマ製ミセルの表面に結合させる、ことにより、ミセル内に簡単に導入することができる。代替的には、金属結合ドメイン保持成分を、ミセルが最初に形成される時点で、ミセル内に導入することもできる。その場合、金属結合ドメインが、ミセル表面層で露出するように親水性部分内に来るようなコポリマを用いることが好ましいであろう。官能基の種類及び含有量を制約なしに容易に変更できることは、本発明の利点である。

【0198】

本発明によるミセルを、生分解性で生体適合性のコポリマを含むものとし、非免疫原性で非毒性にできよう。ある局面では、ここに開示されたコポリマは、腎排泄を受けやすい非毒性の低分子に分解されて、必要な処理期間中は不活性である。分解は単純な加水分解及び/又は酵素反応によって起きるであろう。単純な加水分解による分解は、コポリマの骨格がエステル結合を含むときに主要なものになるであろう。酵素による分解は、リポソーム(原語: liposome)などの特定のオルガネラの存在下で著明になるであろう。分解期間は、様々な種類及び分子量のポリマを用いることにより、数日から数ヶ月まで、多様にことができる。一例では、本発明において、安全かつ生体適合性ある分解経路を持つ生分解性のポリエステル又はポリペプチドを用いてよい。加えて、樹状ポリアミドアミンなどの分枝したポリカチオンは直線状ポリカチオンよりも細胞毒性が少ないと考えられるため、本発明の高度に分枝したミセル型構造では、さらに細胞毒性が低いであろう。従つて、本発明に基づくポリマ製ミセルの有利な構成成分及び構造は、細胞毒性の低さの点で評価することができる。本発明に適したミセル、逆ミセル、リポソーム、及びマイクロス

30

40

50

フェアの更なる例については、米国特許第6,338,859号、第5,631,018号、第6,162,462号、第6,475,779号、第6,521,211号及び第6,443,898号を参照されたい。

【0199】

(i) 乳濁液及びヒドロゲル

本発明における担体としての乳濁液は、水相又は水・有機連続相と、有機不連続相とから成る乳濁液に関し、この後者は水と混和性でない有機溶媒を含有する。ヒドロゲルは同様であり、分散相が水と配合されて半固体物質を生じているような種類のゲルを言う。本発明で用いられる乳濁液及びヒドロゲルは、例えば脂肪アルコール、脂肪アミン、脂肪酸、フェノール、アルキルフェノール、カルボキシミド及び樹脂酸、好ましくは芳香性樹脂及び/又はアビエチン酸、など、アルキル化の可能な化合物と酸化アルキレンとの反応生成物群からの有機化合物を含有してもよい。

【0200】

水と混和性でない有機溶媒には、例えば、脂肪族、シクロ脂肪族又は芳香族炭化水素あるいは酢酸型溶媒、がある。適した有機溶媒は、好ましくは、20から130の温度範囲で乳濁液の他の化合物と完全に混和性又は可溶性である中性、完全もしくは半合成の化合物、そして適当な場合には、これら溶媒の混合物、である。ある実施態様では、適した溶媒は、例えば鉛物油、パラフィン、イソパラフィン、シリコン油などの完全に合成の油、中鎖長の不飽和脂肪酸のグリセリドなどをベースとする半合成油、エッセンシャル・オイル、天然もしくは合成、飽和もしくは不飽和の脂肪酸、例えばC₈-C₂₂脂肪酸、C₈-C₁₈脂肪酸、特に好ましくは菜種油のメチルエステル又は2-エチルヘキシルラウレート、アルキル化芳香族及びそれらの混合物、アルキル化アルコール、特に脂肪アルコール、ヒドロホルミル化で得られる直線状の一級アルコール、テルペン系炭化水素及びナフテン型油脂類、例えばエネルテン(原語: Enerthene)などのナフテン型油脂類を含め、室温では液体であるような脂肪族、シクロ脂肪族又は芳香族炭化水素の群のものである。更なる有機溶媒には、例えば、1,2-プロパンジオールジアセテート、3-メチル-3-メトキシブチルアセテート、酢酸エチル等など、酢酸型の溶媒の群からのものがある。溶媒は個々に用いることも、又は互いの混合物として用いることもできる。

【0201】

本発明による活性物質含有乳濁液又はマイクロ乳濁液の連続した水相又は水・有機相は、水と、水に可溶性又は混和性の有機溶媒とを含有するが、さらに、10g/l、特に100g/lを越える20での水溶性(d)を有する少なくとも一種の天然又は合成の界面活性物質と、そして適当な場合にはさらにアジュバントも含んでよい。水に対して可溶性又は混和性の有機溶媒は、20の水に対して5.0g/lを越える水溶性、特に15g/lを越える水溶性を有するものである。

【0202】

適した有機溶媒の例は：脂肪族C₁-C₄アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール、イソブタノール又はt-ブタノール、脂肪族ケトン、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン又はジアセトンアルコール、ポリオール、例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、1,4-ブタンジオール、1,5-ペンタンジオール、1,6-ヘキサンジオール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、トリメチロールプロパン、平均グラム分子量が100乃至4000g/mol又は200乃至1500g/molのポリエチレングリコール又はポリプロピレングリコール、又はグリセロール、モノヒドロキシエーテル、例えばモノヒドロキシアルキルエーテル又はモノ-C₁-C₄アルキルグリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル又はジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテル、チオジグリコール、トリエチレングリコールモノメチルエーテル又はトリエチレングリコールモノエチルエーテル、さらに2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、N-エチル-ピロリドン、N-ビニルピロリドン、1,3-ジメチルイミダゾリドン、ジメチルアセトアミド及びジメチルホル

10

20

30

40

50

ムアミド、である。

【0203】

水性連続相中に用いる溶媒の量は、一般に、連続相に基づいて重量で60%未満、又は重量で40%未満である。

【0204】

界面活性剤は、水相に可溶性又は完全に可溶性の乳化剤、潤滑剤、分散剤、消泡剤又は可溶化剤を意味するものと理解される。具体的には、これらは、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性又は両向性でもよく、あるいは単量体、オリゴマ又はポリマの性質を持つものでよい。界面活性剤の選択は、本発明の制約を受けることはなく、乳濁液の所望の種類(例えばミニ乳濁液又はマイクロ乳濁液)及び乳濁液の安定性、特に分散相の沈降及び/又はクリーミングに関して、安定化させようとする不連続相と適合したものでなければならない。

【0205】

適した界面活性剤の例には、以下：a) フェノール系OH含有芳香族とホルムアルデヒド及びNH官能基との縮合体のエチレン-オキシド-アルコキシル化又はプロピレン-オキシド-アルコキシル化により得られるアルコキシル化生成物；b) 水溶性の無機塩類、例えばアルカリ金属及びアルカリ土類金属並びに他の金属及びアンモニウムのホウ酸塩、炭酸塩、珪酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、セレン酸塩、塩化物、フッ化物、リン酸塩、硝酸塩及びアルミニン酸塩；c) 反復するスクシニル単位、特にポリアスパラギン酸、から成るポリマ；d) 例えば脂肪アルコール、脂肪アミン、脂肪酸、フェノール、アルキルフェノール、カルボキシミド及び樹脂酸など、アルキル化の可能な化合物との酸化アルキレンの反応生成物を含む、アルコキシレート、アルキロールアミド、エステル、酸化アミン及びアルキルポリグリコシド群からの非イオン性又はイオン修飾化合物、がある。これらは、例えば、酸化エチレンと、1) 6乃至25個のC原子を持つ飽和及び/又は不飽和脂肪アルコール、又は2) アルキルラジカル中に4乃至12個のC原子を持つアルキルフェノール、又は3) 14乃至20個のC原子を持つ飽和及び/又は不飽和脂肪アミン、又は4) 14乃至22個のC原子を持つ飽和及び/又は不飽和脂肪酸、又は5) 水素化及び/又は非水素化樹脂酸、又は6) 適当な場合はジカルボン酸によるエステル化で連結されて反復する構造単位を生じるような天然もしくは修飾された、選択に応じて水素化されたひまし油脂質体から調製されるエステル化及び/又はアリール化生成物、e) 酸化アルキレンのソルビタンエステル、オキサルキル化(原語: oxalkylated)アセチレンジオール及びアセチレングリコール、及びオキサルキル化フェノールとの反応生成物の群からのイオン性又は非イオン性化合物、f) ホモ-及びコポリマ、グラフト及びグラフトコポリマ並びにランダム及び直線状ブロックコポリマの群からのイオン性もしくは非イオン性ポリマ製界面活性剤、との酸化エチレンの反応生成物の一クラスからの酸化エチレン付加体などである。このような適したポリマ製界面活性剤の例には、酸化ポリエチレン、酸化ポリプロピレン、ポリオキシメチレン、酸化ポリトリメチレン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンイミン、ポリアクリル酸、ポリアリールアミド、ポリメタクリル酸、ポリメタクリルアミド、ポリ-N,N-ジメチル-アクリルアミド、ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド、ポリ-N-アクリルグリシンアミド、ポリ-N-メタクリル-グリシンアミド、ポリビニルオキサゾリドン、ポリビニルメチルオキサゾリドン；g) 陰イオン性界面活性剤、例えば硫酸アルキル、硫酸エーテル、カルボン酸エーテル、リン酸エステル、スルホコハク酸アミド、スルホン酸パラフィン、スルホン酸オレフィン、サルコシネット、イソチオネート及びタウレート；h) 分散剤として公知の群、具体的にはナフトールをアルカノールに反応させ、酸化アルキレンに付加反応を起こさせて末端の水酸基を少なくとも部分的にスルホ基に転化させることにより得ることのできる縮合体、あるいはマレイン酸、フタル酸又はコハク酸のモノエステル、スルホコハク酸エステル、アルキルベンゼンスルホネート、及びポリアクリル酸、ポリエチレンスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸、ポリメタクリル酸、ポリリン酸の塩類の群からの陰イオン性界面活性剤、i) リグニン型化合物、特にリグノスルホネート、例えば亜硫酸又はクラフト法により得られてきたもの、がある。これらには、部分的に加水分

10

20

30

40

50

解、酸化、プロポキシル化、スルホン化、スルホメチル化又はニスルホン化させ、公知の方法、例えば分子量又はスルホン化の程度などに従って分画される生成物、が含まれる。亜硫酸及びクラフトによるリグノスルホネートの混合物も大変効果的である。適しているのは、平均分子量が約1,000乃至100,000より大きく、活性リグノスルホネートの含有量が少なくとも80%であり、そして多価のカチオンの含有量が低いリグノスルホネートである。スルホン化の程度は、幅広い制限内で多様にすることができる。

【0206】

別の実施態様では、連続的な水相は、さらに、上述の界面活性剤に加え、水溶性のブロック又はブロックコポリマを含有することができる。これらのブロック又はブロックコポリマには、酸化エチレン及び/又は酸化プロピレンをベースとする水溶性のブロック及びブロックコポリマ、及び/又は、二重官能性アミンが付いた酸化エチレン及び/又は酸化プロピレンの水溶性のブロック及びブロックコポリマ、がある。酸化ポリスチレン及びポリアルキレン、酸化ポリ(メト)アクリレート及びポリアルキレン並びにさらにポリ(メト)アクリレート及びポリ(メト)アクリル酸をベースとしたブロックコポリマも適している。

【0207】

加えて、連続した水相は、例えば水溶性の潤滑剤、消泡剤及び/又は保存剤などの通例のアジュバントを含むこともできる。

【0208】

言及してもよい本発明の乳濁液の種類は：マクロ乳濁液：2μmを越える液滴（顕微鏡的）を含有する；ミニ乳濁液：0.1乃至2μmの液滴直径、混濁状；及びマイクロ乳濁液：0.1μm未満の液滴直径；透明、である。本発明に適した乳濁液及びヒドロゲルの更なる例については、米国特許第6,458,373号及び第6,124,273号を参照されたい。

【0209】

(i) ナノ粒子及びマイクロ粒子

本発明において担体として用いることのできるナノ粒子及びマイクロ粒子の例は、質量密度が1.0 g/cm³未満、又は約0.4 g/cm³未満の多孔質粒子である。この多孔質構造により、例えば平均直径が5μmを越えるなど、比較的に大きな直径の治療用エアロゾルの肺深部への送達が可能である。

【0210】

該多孔質粒子は、好ましくは生分解性かつ生体適合性であり、選択的には、薬物の送達にとって制御された速度で生分解可能であるとよい。該多孔質粒子は、約0.4 g/cm³未満の質量密度を有する多孔質粒子を形成することができれば、いずれの物質から作製されていてもよい。無機及び有機物質の両方を用いることができる。例えばセラミックを用いてもよい。ここに定義した通りの多孔質粒子を形成できる他の非ポリマ製物質を用いてもよい。

【0211】

該粒子は、約0.4 g/cm³未満の密度を有する多孔質粒子を形成できれば、いずれの生体適合性、かつ好ましくは生分解性のポリマ、コポリマ、又は混合物から形成されていてもよい。

【0212】

ポリ無水物などの表面侵食性ポリマを用いて該多孔質粒子を形成してもよい。例えば、ポリ[(p-カルボキシフェノキシ)-無水ヘキサン]（「PCPH」）などのポリ無水物を用いてもよい。生分解性のポリ無水物は例えば米国特許第4,857,311号に解説されている。

【0213】

別の実施態様では、ポリ(ヒドロキシ酸)を含むポリエステルをベースとしたものなど、バルク侵食性ポリマを用いることができる。例えば、ポリグリコール酸("PGA")又はポリ乳酸("PLA")あるいはそれらのコポリマを用いて多孔質粒子を形成してもよく、前記ポリエステルには、例えば下に解説するアミノ酸などの電荷を持つ又は官能化可能な基がその内部に導入されている。

10

20

30

40

50

【0214】

他のポリマには、約0.4 g/cm³未満の質量密度を持つ多孔質粒子を形成できるポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(酸化エチレン)、ポリ(エチレンテレフタレート)、ポリビニル化合物、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、及びポリビニルエステル、アクリル酸及びメタクリル酸のポリマ、セルロース、多糖、及びペプチドもしくはタンパク質、あるいは、これらのコポリマ又は混合物、がある。ポリマは、様々な制御された薬物送達用途に向く適したin vivoでの安定性及び分解速度を有するように選択してもよく、あるいは、そのように修飾してもよい。

【0215】

別の例として、該多孔質粒子を、その開示を引用をもってここに援用することとするHrkach et al., *Macromolecules*, 28:4736-4739 (1995)；及びHrkach et al., "Poly(L-Lactic acid-co-amino acid) Graft Copolymers: A Class of Functional Biodegradable Biomaterials" in *Hydrogel and Biodegradable Polymers for Bioapplications*, ACS Symposium Series No. 627, Raphael M. Ottenbrite et al., Eds., American Chemical Society, Chapter 8, pp. 93-101, 1996に解説されているように、官能化したポリエステル・グラフト・コポリマから形成してもよい。前記の官能化したグラフトコポリマとは、例えばポリ(グリコール酸)又はポリ(乳酸)などのポリエステルと、ポリ(アミノ酸)などの官能化可能もしくはイオン化可能な基を含有する別のポリマとのコポリマである。別の実施態様では、アミノ酸が内部に導入された直線状のポリエステル骨格と、このポリエステル骨格のアミノ酸基から伸びたポリ(アミノ酸)側鎖とを含有するクシ様のグラフト・コポリマを用いる。前記ポリエステルは、例えば乳酸、グリコール酸、ヒドロキシ酪酸及び吉草酸などの-ヒドロキシ酸あるいはその誘導体又は組合せのポリマであってよい。ポリマ中に、例えばポリリジンなどのイオン化可能な側鎖を含有させると、溶剤蒸発など当業で公知のマイクロ粒子作製技術を用いることで、より多孔性の粒子を形成できることが判明している。例えばアミノ基又はカルボキシル基などの他のイオン化可能な基を、共有結合又は非共有結合により、ポリマに導入して多孔性を高めてもよい。例えばポリアニリンをポリマに導入することができよう。

【0216】

多孔質のポリマ製粒子を形成するために用いてよいポリエステル・グラフト・コポリマの一例は、ポリ(L-乳酸-コ-Z-L-リジン) (PLAL)から成るポリエステル骨格とグラフトされたリジン鎖とを有するグラフト・コポリマである、ポリ(乳酸-コ-リジン-グラフト-リジン) (「PLAL-Lys」)である。PLAL-Lysは、例えば98mol%の乳酸及び2mol%のリジンから成る骨格組成と、前記骨格のリジン部位から伸びるポリ(リジン)側鎖とを有するクシ様のグラフト・コポリマである。

【0217】

ポリ(乳酸)コポリマは、身体で処理される乳酸及びリジンに生分解されるため、その使用は有利である。既存の骨格リジン基は、ポリ(アミノ酸)側鎖の成長のための開始部位として用いられる。

【0218】

グラフト・コポリマを、その合成において、i) 送達しようとする物質と、該物質を安定させると共に送達時の活性を保持させるためのコポリマとの間の相互作用；ii) ポリマ分解の速度、ひいては薬物放出プロファイルの速度；iii) 表面特性と、化学修飾による標的決定能；及びiv) 粒子の多孔性、を含め、多孔質粒子の様々な特徴を最適にするために調節してもよい。本発明に適したナノ粒子及びマイクロ粒子の更なる例については、米国特許第6,447,753号及び第6,274,175号を参照されたい。

【0219】

(v) 固体表面

いくつかの実施態様では、本発明で用いられる担体は、例えばポリマ・ビーズや、又はワング・レジンなど、固体の支持体であってよい。支持体は、シリコン、プラスチック等

10

20

30

40

50

のある程度の剛性を有する固体であってよい。さらに支持体は、プラスチックや又は、他の合成材料（例えばナイロン）、天然ポリマー（例えばセルロース又は絹）から成る材料、あるいはその誘導体（例えばニトロセルロース）等の可撓性材料であってもよい。いくつかの実施態様では、該支持体は、剛性でも、もしくは可撓性でもよい多孔質材料、織物を含む互いに織り込まれた纖維等である。いくつかの実施態様では、該固体の支持体は多孔質であってもよいビーズ又はペレットである。

【0220】

反応部位を持つ固体支持体を作製するためのもう一つの選択肢は、固体支持体が化合物に結合できるようにそれを直接誘導体化することである。これを実施するために用いられる化学法は、調節ポア・ガラス（cpg）のビーズ又はポリマービーズを誘導体化するために用いられるものと同じ又は類似であってよい。典型的には、このプロセスの最初のステップは、支持体上に水酸基（これらが支持体上にまだ存在しない場合）又はアミノ基を作製することである。水酸基が存在するか、又は、作製した場合、これらを、典型的には、これらをガムマ-アミノプロピルトリエトキシシランと反応させるなどにより、アミノ基に転化させる。MBDは、このアミノ基に、環状の無水酸、活性化エヌカル、重合化酸化アルキレンとの反応及び他の当業で公知の方法で付加することができる。

【0221】

固体支持体の反応表面積を増すもう一つの方法は、一酸化珪素の円柱形構造を、例えば SiO_x の熱蒸発などにより、作製することである。別のこののような方法の1つは、不織ガラス又はプラスチック（好ましくはファイバガラス又はポリプロピレン・ファイバ）ファブリックなどの織物を反応セルに挿入し、この織物をプラズマ処理して反応部位を作製する方法である。さらに別の方法では、熱酸化によるシリ-セスキオキサンの梯子状ポリマー構造からほぼ化学式通りの SiO_2 の薄膜を生じるスピノン・オン・ガラスを用いる。ゾル-ゲル・プロセッシングでは、まずポリマー製有機金属構造をアルコールと水の混合液中に形成させ、次に慎重に乾燥及び焼成させることで、有機金属性の開始材料からガラス様組成物の薄膜を生じさせる。このゾル-ゲル系を臨界温度及び溶液の圧力を越えて乾燥させると、エーロゲルができる。エーロゲルは、ガラス（例えば SiO_2 ）に似た化学組成を有するが、大変多孔性の微小構造を有する。それらの密度はかなり低く、場合によっては固体組成に対して僅かに約1乃至約3パーセントしかなく、その違いは空気である。

【0222】

保護鎖

保護鎖の例には、ジカルボン酸でエステル化させるとポリ（エチレングリコール）モノエステルを形成できるポリ（エチレングリコール）；好ましくはジカルボン酸とのエステルの形のメトキシポリ（エチレングリコール）（MPEG）、又は、ポリ（エチレングリコール）及びポリ（プロピレングリコール）のコポリマー；ポリ（エチレングリコール）-二酸；ポリ（エチレングリコール）モノアミン；メトキシポリ（エチレングリコール）モノアミン；メトキシポリ（エチレングリコール）ヒドロジド；ポリ（エチレングリコール）と、ポリアミノ酸、ポリ-ラクチド-グリコリドのコポリマー、多糖、ポリアミドアミン、ポリエチレンイミン又はポリヌクレオチド（ポリマ担体を参照されたい）を代表とする一種又は複数のポリマーとのメトキシポリ（エチレングリコール）イミダゾリドブロック-コポリマー（但しこの場合、これらのブロックは、直線状のブロック-コポリマーが生じるように交互になっていることが好ましい）、がある。保護鎖の全体的な分子量は、300よりも大きいと有利であるが、10,000を越えないことが好ましい。一本又は複数本の保護鎖は、好ましくは単一の連結部分により当該ポリマー担体に連結されているとよい。

【0223】

金属結合ドメイン

概略的には、本発明で用いられる金属結合ドメインは、金属イオンと配位結合を形成できる様々な構造的、化学的及び他の特徴を有する数多くの化学的部分を包含すると考えられるルイス塩基フラグメントを含有する。金属イオンと配位錯体を形成できる官能基の種類は、ここで分類するには数が多すぎ、当業者にも公知である。例えば、このような部分

10

20

30

40

50

は、一般に、例えば窒素、酸素、硫黄、及びリンなどのヘテロ原子など、金属中心と相互作用できる官能基を含有するであろう。

【0224】

金属カチオンはほとんど必ずルイス酸性であり、従って、ルイス塩基として作用できる多種の部分に結合することができる。一般に、ルイス塩基として働く部分は強酸性の基であり、例えばpKaは約7未満、そしてより好ましくは5未満であり、その結果、適当な条件下で金属イオンに対して電子対を供与して、配位結合を形成するのに充分な強さのルイス塩基である結合体塩基となるであろう。このルイス酸対ルイス塩基の相互作用の程度は、特定の金属イオンのみでなく、配位する部分それ自体の関数である。なぜならこの後者は、塩基性の程度や、大きさ及び立体化学的露出度の点で様々だからであろう。

10

【0225】

金属結合ドメインに含めてもよいルイス塩基性部分の例には：アミン（第一、第二、及び第三）及び芳香族アミン、アミノ基、アミド基、ニトロ基、ニトロソ基、アミノアルコール、ニトリル、イミノ基、イソニトリル、シアネット、イソシアネット、ホスフェート、ホスホネット、ホスフィット、ホスフィン、酸化ホスフィン、ホスホロチオエート、ホスホールアミデート、ホスホンアミジト、ヒドロキシル、カルボニル（例えばカルボキシル、エステル及びホルミル基）、アルデヒド、ケトン、エーテル、カルバモイル基、チオール、スルフィド、チオカルボニル（例えばチオールカルボキシル、チオールエステル及びチオールホルミル基）、チオエーテル、メルカプタン、スルホン酸、スルホキシド、スルフェート、スルホネット、スルホン、スルホンアミド、スルファモイル及びスルフィニル、がある。

20

【0226】

適した金属結合ドメインの例には、少なくとも1つのルイス塩基性窒素、硫黄、リン又は酸素原子か、このような窒素、硫黄、リン及び酸素原子の組合せを含有する化学部分、がある。このような部分の炭素原子は、脂肪族、シクロ脂肪族又は芳香族部分の一部であってよい。有機ルイス塩基官能性部分に加えて、このような部分には、他の原子及び/又は基を、例えばアルキル、アリール及びハロゲン置換基などの置換基として含めてもよい。

【0227】

金属結合ドメインで用いるのに適したルイス塩基官能部分の更なる例には、以下の化学部分：メチルアミン、ジフェニルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、メチルジフェニルアニリン、ピリジン、アニリン、モルフォリン、N-メチルモルフォリン、ピロリジン、N-メチルピロリジン、ピペリジン、N-メチルピペリジン、シクロヘキシルアミン、n-ブチルアミン、ジメチルオキサゾリン、イミダゾール、N-メチルイミダゾール、N,N-ジメチルエタノールアミン、N,N-ジエチルエタノールイミン、N,N-ジプロピルエタノールアミン、N,N-ジブチルエタノールアミン、N,N-ジメチルイソプロパノールアミン、N,N-ジエチルイソプロパノールアミン、N,N-ジプロピルイソプロパノールアミン、N,N-ジブチルイソプロパノールアミン、N-メチルジエタノールアミン、N-エチルジエタノールアミン、N-ブチルジエタノールアミン、N-メチルジイソプロパノールアミン、N-エチルジイソプロパノールアミン、N-ブロピルジイソプロパノールアミン、N-ブチルジイソプロパノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリ-s-ブタノールアミン等を含む、アミン、特にアルキルアミン及びアリールアミン；アミド、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等；スルホキシド化合物、例えばジメチルスルホキシド等；エーテル、例えばジメチルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等；チオエーテル、例えばジメチルスルフィド、ジエチルチオエーテル、テトラヒドロチオフェン等；リン酸のエステル、例えばトリメチルホスフェート、トリエチルホスフェート、トリブチルホスフェート等；ホウ酸のエステル、例えばトリメチルボレート等；カルボン酸のエステル、例えば酢酸エチル、酢酸ブチル、安息香酸エチル等；炭酸のエステル、例えば炭酸エチレン等；ジ-及びトリ-アルキル

30

40

50

ホスフィンを含むホスフィン、例えばトリブチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィン等；及び、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、t-ブチルアルコール、n-ペンチルアルコール、イソペンチルアルコール、2-メチル-1-ブチルアルコール、2-メチル-2-ブチルアルコール、n-ヘキシリアルコール、n-ヘプチルアルコール、n-オクチルアルコール、イソオクチルアルコール、2-エチルヘキシリアルコール、n-ノニルアルコール、n-デシルアルコール、1,5-ペンタンジオール、1,6-ヘキサンジオール、アリルアルコール、クロチルアルコール、3-ヘキセン-1-オール、シトロネロール、シクロペニタノール、シクロヘキサノール、サリチルアルコール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、シンナモイルアルコール等、1乃至30の炭素原子から成る单一又は多水酸基含有アルコール；並びにピリジン等を含む複素環化合物、がある。

10

【0228】

金属結合ドメインに含めてもよい他の適した構造部分には、以下のルイス塩基官能性部分：アルシン、スチルビン、チオエーテル、セレノエーテル、テルロエーテル、チオケトン、イミン、ホスフィンイミン、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、フラン、オキサゾール、オキサゾリン、チオフェン、チアゾール、イソキサゾール、イソトラゾール（原語：isothiazoles）、アミド、アルコキシ、アリオキシ（原語：aryoxy）、セレノール（原語：selenol）、テルロール、シロキシ、ピラゾイルボレート、カルボキシレート、アシル、アミデート、トリフレート、チオカルボキシレート等、がある。

20

【0229】

金属結合ドメインに用いるのに適した他の配位子フラグメントには、ジイミン、ピリジルイミン、ジアミン、イミンアミン、イミンチオエーテル、イミンホスフィン、ビスオキサゾリン、ビスホスフィンイミン、ジホスフィン、ホスフィンアミン、サレン及び他のアルコキシイミン配位子、アミドアミン、イミドチオエーテル・フラグメント及びアルコキシアミド・フラグメント、並びに上述の配位子の組合せ、を含む二座配位子である構造部分、がある。

【0230】

金属結合ドメインに用いるのに適したさらに他のフラグメントには、2,5-ジイミノピリジル配位子、トリピリジル部分、トリイミダゾイル部分、トリスピラゾイル部分、及び上述の配位子の組合せ、を含む三座配位子である配位子フラグメントがある。

30

【0231】

他の適した配位子フラグメントは、アミノ酸から成っていたり、又は、オリゴペプチド等から形成されるものであろう。

【0232】

ルイス塩基性の基は、金属カチオンのための一箇所又は複数箇所の配位部位として働くため、いくつかの実施態様では、ルイス塩基性の基及び金属カチオンの電子殻の変形性がほぼ同じであることが好ましい場合がある。このような関係の結果、しばしば、配位結合がより安定になる。例えば、金属カチオンが重金属である場合は硫黄の基がルイス塩基性の基として好ましいかも知れない。いくつかの例には、グルタチオン及びシステインなどのオリゴペプチド、メルカプトエタノールアミン、ジチオスレイトール、硫黄等を含有するアミン及びペプチド、がある。より小さな金属イオンが金属イオンである場合には窒素を含有する基をルイス塩基性の基として用いてもよい。代替的には、安定性の低い配位結合が好ましいような用途の場合、変形性が同じでないことが好ましいであろう。

40

【0233】

金属結合ドメインとして働き、担体に化学的に連結させることのできるキレート基の異なる例には、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸；1,4,7,10-テトラアザ-シクロドデカン-N,N',N'',N'''-三酢酸；1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-10-(2'-ヒドロキシプロピル)-1,4,7,10-テトラアゾシクロデカン、1,4,7-トリアザシクロナン-N,N',N'''-三酢酸；及び1,4,8,11-テトラアザシクロテトラ-デカン-N,N',N'',N'''-四酢酸

50

; ジエチレントリアミン-五酢酸 (DTPA) ; トリエチレンテトラアミン-六酢酸 ; エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) ; EGTA ; 1,2-ジアミノシクロヘキサン-N,N,N',N'-四酢酸、しかし好ましくはN-(ヒドロキシエチル)エチレンジアミン三酢酸；ニトリロ三酢酸 (NTA)；及びエチレン-ビス(オキシエチレン-ニトリロ)四酢酸、ヒスチジン、システィン、オリゴアスパラギン酸、オリゴグルタミン酸、S-アセチルメルカプトアセテート及びメラクトアセチルトリグリシン(原語: *meractoacetyl triglycine*)、がある。

【0234】

金属イオン

本発明では、多種の異なる金属イオンの使用を考察する。該金属イオンは、通常、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又はそれ以上の配位部位を有するものから選択してよい。本発明を用いてもよい金属イオンの非限定的なリストには、(それらの例示的及び非限定的な酸化状態を含め) Co^{3+} 、 Cr^{3+} 、 Hg^{2+} 、 Pd^{2+} 、 Pt^{2+} 、 Pd^{4+} 、 Pt^{4+} 、 Rh^{3+} 、 Ir^{3+} 、 Ru^{3+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Fe^{2+} 、 Tc 、 Au^{3+} 、 Au^+ 、 Ag^+ 、 Cu^+ 、 MoO_2^{2+} 、 Ti^{3+} 、 Ti^{4+} 、 CH_3Hg^+ 、及び Y^{+3} 、がある。別の実施態様では、本発明を用いてもよい金属イオンの前記非限定的なリストには、 Zn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Mn^{2+} 、及び Cu^{2+} が含まれる。担体と当該活性物質との間の金属架橋に含まれる金属イオンは、それ自体が治療上の用途を有していてもよいが、それを活性物質として働くことはできない。

【0235】

活性物質

本発明の活性物質は、有益な健康上の性質を持ち、さらに金属イオンに配位でき、ひいては活性物質と担体との間の架橋を完成させることができる金属結合ドメインを持つ、いずれかの化合物であることが考えられる。活性物質の非限定的な例には、例えば、診断剤、標的決定部分、抗原、及び治療剤、がある。

【0236】

(i) 診断剤

本発明では、診断種の活性物質として働くことのできるあらゆる化学部分を利用することができると考えられる。このような化学部分の一例は放射性核種により提供されるものであるが、この放射性核種を、その後、陽電子射出断層撮影法 (PET) 又は単光子放射型コンピューター断層撮影法 (SPECT) あるいは当業者に公知の他の方法を用いて検出してよい。ある実施態様では、本発明の組成物は、以下の放射性核種: ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{18}F 、 ^{68}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{72}As 、 ^{89}Zr 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{111}In 、 ^{203}Pb 、 ^{198}Hg 、 ^{11}C 、 ^{97}Ru 、及び ^{201}TI の1つか、又は、例えばガドリニウム、コバルト、ニッケル、マンガン及び鉄などの常磁性造影剤を含む。このような部分をそれら自身の金属結合ドメインにキレートさせると、この金属結合ドメインは、担体の架橋に見られる金属イオンに配位するであろう。

【0237】

(ii) 標的決定部分

標的決定部分の役割は、本発明の組成物を、患者の身体内の標的に対して近位に配置することである。この態様では、本発明において二種以上の活性物質を利用できることが考えられる。例えば、一方の種類の活性物質を標的決定部分とし、もう一つの種類の活性物質を診断用標識又は治療剤としてもよいかも知れない。考えられるように、三種類の活性物質を担体に金属イオンの架橋を介して配位させることもできよう。

【0238】

標的決定部分の例には: (i) 平滑筋細胞、白血球、Bリンパ球、Tリンパ球、単球、マクロファージ、泡沫細胞、血小板、顆粒球、好中球を含む細胞、ヘム、ポルフォリン(原語: *porphyrins*)及びフタロシアニン；(ii) 単球走化性タンパク質1 (MCP-1)、N-ホルミル-メチオ似る-ロイシル-フェンアラニン(原語: *phenalanine*)を含む走化性タンパク質及びペプチド；(iii) GM-CSF、CSF-1、を含むコロニ刺激因子、並びに、それらに対する受容体及び抗体；並びに血小板因子4；(iv) TGF- 及びVEGFを含む成長因子；(v) E-セレクチン、VCAM-1、及びVCAM1 を含む接着性細胞表面糖タンパク質；(vi)

10

20

30

40

50

i) ^{11}C -デオキシ-D-グルコース、及び ^{18}F -2-フルオロデオキシ-D-グルコースを含む糖質；(viii) C1、C1q、C1r、C1s、C2、C3、C3a、C3b、C4、C4C2、C4C2C3b、C5a、C5b及びC5aを含む血管炎症性応答の成分；(ix) IL-1、IL-1 β 、IL-1 γ 、IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、及びIL-8を含むインターロイキン；(ix) インターフェロン 及びインターフェロン を含むインターフェロン；(x) 腫瘍壞死因子TNF- α ；及び(xi) リポソーム、ポリエチレングリコールで被覆されたリポソーム、コレステロール、コレステロールのエステル、LDL、HDL、酸化したLDLを含むリポタンパク質、並びに脂質受容体を含む脂質、がある。

【0239】

(i) 抗原

抗原は免疫応答を誘導する分子などの物質である。従ってそれは、免疫系が接触するあらゆる分子を言うことがあり、限定はしないが、タンパク質、核酸等がそれに含まれよう。各抗原は典型的には1つ以上のエピトープを含む。抗体又は他の免疫系成分により認識された又は認識可能である一個の抗原又は免疫原の一つ以上の部分を識別するのに、一個のエピトープが用いられる。

【0240】

(iv) 治療剤

本発明で想到されるすべての活性物質と同様に、本治療剤は、金属イオンに配位して担体への架橋を完成させることのできる金属結合ドメインを含有する。治療剤の非限定的一例はペプチド又はタンパク質である。

【0241】

活性ペプチド/タンパク質の例には、インシュリン、成長因子、ホルモン、サイトカイン、成長ホルモン(GH、ソマトロピン)、神経成長因子(NGF)、脳由来神経栄養性因子(BDNF)、酵素、エンドスタチン、アンジオスタチン、トロンボスpongin、ウロキナーゼ、インターフェロン、血液凝固因子(VII、VIII)、金属イオンに結合できるあらゆる分子、が含まれる。

【0242】

持続放出

ある生体適合性組成物を活性物質と一緒に調合した場合、等張の生理食塩水からの放出に比較すると、このような活性物質の持続的又は長時間にわたる放出が起きることが一般的である。このような放出プロファイルの結果、当該の生体適合性組成物に伴う活性物質又は他の物質が有効量(例えば約0.00001mg/kg/時間乃至約10mg/kg/時間)、長時間(例えば1乃至約4,000時間、又は代替的には約4乃至約1500時間)にわたって送達されることになるであろう。

【0243】

多様な因子が、本発明の活性物質の所望の遊離速度、本生体適合性組成物の所望の軟性及び可撓性、活性物質放出の速度及び程度、を左右するであろう。このような因子のいくつかには:金属イオンに対する多種の配位基の選択、又は、担体がポリマである場合には、このポリマに見られる単量体サブユニットのエナンチオマもしくはジアステレオマ上の純度、サブユニットの均一性、及びポリマの長さ、がある。例えば、本発明では、本組成物の活性物質放出速度などを制御するための、多種の連結を持つヘテロポリマ、及び/又は、ポリマ中への他の単量体要素の含有、を考察する。

【0244】

さらに解説すると、ポリマの骨格又は側鎖の疎水性を調節しつつ、このようなポリマに意図された用途に向く充分な生分解能を維持することで、幅広い解離速度を得ることができよう。このような結果は、ポリマの多種の官能基を変更することにより、達成されよう。例えば、疎水性の骨格と、担体及び活性物質間の架橋を含有する親水性の金属イオンとを組み合わせると、解離は促されるが、水の透過には抵抗があるために、放出が不均質になる。

【0245】

10

20

30

40

50

本発明の金属イオン架橋を介して担体に結合させた何らかの活性物質等の物質の放出速度を判断するために用いられそうな、当該分野で広く認められたプロトコルの1つは、当業で公知の検定である、37 の0.1MのPBS溶液(pH7.4)中でのこのような活性物質又は他の物質の解離に関するものである。本発明の目的のために、用語「PBSプロトコル」を、このようなプロトコルを言うためにここで用いる。

【0246】

いくつかの例では、本発明の様々なポリマ系の放出速度を、このようなプロトコルをこれらに行することで、比較してもよい。いくつかの例では、同じ方法でポリマ系を加工して、異なる系の比較を直接かつ比較的に精確に行えるようにすることが必要かも知れない。このような比較では、あるポリマ系が当該活性物質を、別のポリマ系よりも約2未満乃至約1000倍又はそれ以上速い速度で放出することが示されるかも知れない。あるいは、比較により、約3、5、7、10、25、50、100、250、500又は750の速度差が判明するかも知れない。より大きな速度差も、本発明及び放出速度プロトコルの考察するところである。

【0247】

いくつかの実施態様では、特定の態様で調合された場合、本発明のポリマ系の放出速度が、単相又は二相を示すこともある。マイクロスフェアとして提供してもよい、ポリマ担体内に組み込まれた何らかの物質の放出は、いくつかの例では、活性物質のうちの約5乃至約50%又はそれ以上を放出するような、最初がより速い放出速度であったり、あるいは代替的には約10、15、20、25、30もしくは40%の放出に、より規模の小さい放出速度が続くものでもよい。

【0248】

さらに、当該活性物質の放出速度を、担体1mgで1日当たりに放出されるこのような物質の量で特徴付けてもよい。例えば、いくつかの実施態様では、担体がポリマである場合、その放出速度は、ポリマ系1mgで一日当たり約1ng以下の活性物質から、約5000以上のng/日/mgまで様々であろう。あるいは、放出速度は、約10、25、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800又は900ng/日/mgであってもよい。さらに他の実施態様では、活性物質の放出速度は、10,000ng/日/mg又はそれ以上ですらあってもよい。いくつかの例では、このような放出速度プロトコルで特徴付けられる活性物質には、治療剤、抗原、診断剤、標的決定部分及び他の物質が含まれよう。

【0249】

別の局面では、本発明のいずれかの担体からの活性物質の放出速度を、このようなマトリックス中のこのような物質の半減期で表してもよい。

【0250】

放出速度のin vitroでの判定のためのプロトコルに関係する実施態様に加え、いくつかの例では担体からの活性物質の放出速度をin vivoで判定できるようなin vivoプロトコルも、本発明の考察するところである。本発明の担体からの活性物質の放出を判定するために有用な他の検定も想到されよう。

【0251】

投薬量

本発明のいずれかの化合物の投薬量は、患者の症状、年齢及び体重、治療又は予防しようとする異常の性質及び重篤度、投与経路、補助剤の形に応じて様々であろう。当該の調合物のいずれも、一回の用量又は分割した用量で投与してよい。本発明の化合物の投薬量は、当業者に公知の技術や、又はここで教示する通りに、容易に決定できよう。さらに、本発明では、2種以上の本化合物や他の治療剤の混合物も考察するところである。

【0252】

いくつかの実施態様では、当該化合物の投薬量は、一般に、体重1kg当たり約0.01ng乃至約10gの範囲、具体的には1kg当たり約1ng乃至約0.1gの範囲、そしてより具体的には1kg当たり約100ng乃至約10mgの範囲であろう。

【0253】

有効な用量又は量、調合物の投与タイミングに対する何らかの可能性ある影響を、本発

10

20

30

40

50

明の特定の化合物に関して明らかにする必要がある場合がある。これは、ここで解説するような慣例的な実験や、1つ以上の動物群（好ましくは1群当たり5匹の動物）又は適切であればヒトでの治験を用いることで、達成できよう。いずれかの化合物の有効性や、治療又は予防の方法は、当該補助剤を投与し、目的の新生物に関する1つ以上の指標を測定して、処理後のこれらの指標の数値を、処理前の同じ指標の数値に比較することで投与の効果を評価することにより、評価してもよい。

【0254】

ある患者で治療が最も効果的となるような投与の精確な時点や、特定の化合物の量は、特定の化合物の活性、薬物動態、及び生物学的利用能、患者の（年齢、性別、疾患の種類及び段階、全身の健康状態、特定の投薬量及び医薬の種類に対する反応性を含む）生理学的条件、投与経路等に応じるであろう。ここで提供する指針を用いて、処理を最適化してもよく、例えば投与の最適な時間及び／又は量を判断してもよく、それには、対象を観察し、投薬量及び／又はタイミングを調節することから成るごく慣例的な実験を要するだけであろう。

【0255】

対象を治療中、患者の健康を、24時間の間の所定の時点で関係する指標のうちの一つ以上を測定することにより、観察してもよい。補助剤、量、投与の時点、及び調合物を含め、治療を、このような観察の結果に応じて最適化してもよい。また同じパラメータを測定することにより、患者を周期的に再評価して、向上の程度を判定してもよく、初回のこのような再評価は、典型的には、治療開始から4週間目終了時に行い、次の再評価は、治療中4乃至8週毎に行い、その後は3ヶ月毎に行うことにもよい。治療を数ヶ月又は数年続けてもよく、最短で1ヶ月が、ヒトの治療にとって典型的な長さである。投与される物質の量や、可能性のある場合には投与の時点に対しても、これらの再評価に基づいて調節を行ってもよい。

【0256】

治療を、化合物の至適用量よりも少ない小さな投薬量で開始してもよい。その後にこの投薬量を小増分ずつ、至適な治療効果が得られるまで増加させていってもよい。

【0257】

本発明の複数の化合物、又は選択的には他の化学療法薬を併用すると、いずれかの独立した成分の必要な投薬量が減ることがある。なぜなら、異なる成分の効果の開始及び期間は相補的な場合があるからである。このような併用療法において、異なる活性物質を、一緒に、又は別々に、及び同時に送達してもよく、あるいは日中の異なる時点で送達してもよい。

【0258】

当該の化合物の毒性及び治療効果は、例えばLD₅₀及びED₅₀を判断するためなど、細胞培養又は実験動物での標準的な薬学的手法により、判定できよう。大きな治療的指標を示す組成物が好ましい。毒性の副作用を示す化合物を用いてもよいが、副作用を抑えるために、所望の部位に化合物を標的決定する送達系をデザインするように、注意せねばならない。

【0259】

細胞培養検定及び動物研究で得られたデータを、ヒトで用いる投薬量範囲を処方する際に用いてもよい。いずれかの補助剤の投薬量、又はその中のいずれかの成分の投薬量は、好ましくは、毒性が少ないか、又は全くないED₅₀を含む血中濃度範囲内であるとよい。投薬量は、用いる剤形及び利用する投与経路に応じて、この範囲内で様々であってよい。本発明の薬剤の場合、治療上有効量を、まず細胞培養検定から推定してもよい。細胞培養で判定された通りのIC₅₀（即ち、症状の半分-最大を阻害するテスト化合物濃度）を含む血中血漿濃度範囲を達成するためには、用量を動物モデルで作製してもよい。このような情報を用いて、ヒトで有用な用量をより精確に判定できよう。血漿中のレベルは、例えば高速液体クロマトグラフィで測定してもよい。

【0260】

10

20

30

40

50

調合物

本発明の化合物は、それらに意図された用途に応じて、当業で公知のように様々な手段で投与してよい。例えば、本発明の化合物を経口投与する場合、これらを錠剤、カプセル、顆粒、粉末又はシロップとして調合してもよい。代替的には、本発明の調合物を、注射液(静脈内、筋肉内又は皮下)、点滴製剤又は座薬として非経口投与してもよい。眼の粘膜経路による投与の場合、本発明の化合物を目薬又は眼用軟膏として調合してもよい。これらの調合物を従来の手段により調製してもよく、そして必要に応じ、本化合物を、例えば医薬品添加物、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、矯正薬、可溶化剤、懸濁補助剤、乳化剤又はコーティング剤などの従来の添加剤と混合してもよい。

【0261】

本発明の調合物において、湿潤剤、乳化剤、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤や、着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味料、着香料及び芳香剤、保存剤及び抗酸化剤が、調合された薬剤中に存在してもよい。

【0262】

当該の化合物は、経口、鼻孔、局所(バッカル及び舌下を含む)、直腸、腔、エアロゾル及び/又は非経口投与に適するものでもよい。本調合物を、適宜、単位剤形で提供しても、また製薬業で公知のいずれかの方法で調製してもよい。一回分の用量を作製するためには担体材料と組み合わせてもよい薬剤量は、治療しようとする対象、及び特定の投与形態に応じて様々である。

【0263】

これらの調合物を調製する方法には、本発明の薬剤を、担体、そして選択に応じて一種以上の付属成分に結合させるステップを含む。一般的には、本調合物は、薬剤を液体の担体、又は微細に分割された固体の担体、又は両者と均質かつ密接に結合させ、そして次に、必要であれば、生成物を成形することにより、調製される。

【0264】

経口投与に適した調合物は、それぞれが所定量のその化合物を活性成分として含有する、カプセル、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ(通常はショ糖及びアカシアもしくはトラガカントゴムである、着香された基剤)、粉末、顆粒、あるいは水性もしくは非水性の溶液又は懸濁液、あるいは水中油もしくは油中水液体乳濁液として、あるいはエリキシル又はシロップとして、あるいは香錠(ゼラチン及びグリセリンなどの不活性の基剤や、ショ糖及びアカシアゴムを用いて)の形であってもよい。さらに本発明の化合物を巨丸剤、舐剤、又はペーストとして投与してもよい。

【0265】

経口投用の固体剤形(カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末、顆粒等)の場合、その配位錯体を、一種以上の薬学的に許容可能な担体、例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸ニカルシウム、及び/又は以下:(1)でんぶん、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び/又は、ケイ酸などの充填剤及び增量剤、(2)カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び/又は、アカシアゴムなどの結合剤、(3)グリセロールなどの湿潤薬、(4)寒天、炭酸カルシウム、いも又はタピオカでんぶん、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、などの崩壊剤、(5)パラフィンなどの吸収遅延剤、(6)四級アンモニウム化合物などの吸収加速剤、(7)例えばアセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、(8)カオリン及びベントナイト・クレイなどの吸収剤、(9)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの潤滑剤、及び、(10)着色剤、と混合する。カプセル、錠剤及び丸剤の場合には、本組成物はさらに緩衝剤を含んでいてもよい。同様な種類の固体組成物を、さらに、ラクトース又は乳糖などの医薬品添加物や、高分子量ポリエチレングリコール等を用いて軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いてもよい。

【0266】

10

20

30

40

50

錠剤は、選択に応じて一つ又はそれ以上の付属成分と一緒に圧縮又は鑄込みによって作製してもよい。圧縮錠剤は、結合剤（例えばゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性の希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えばでんぶんグリコール酸ナトリウム、又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤又は分散剤などを用いて調製してよい。成形された錠剤は、不活性の液体希釈剤で湿潤させた本補助剤又はその成分の混合物を適した機械で成形することによって作製してもよい。例えば糖衣剤、カプセル、丸剤及び顆粒など、錠剤及びその他の固体投薬形には、選択に応じて切り込みを入れたり、又は、腸溶コーティング及びその他の、製薬業で公知のコーティングなど、コーティング及びシェルと一緒に調製してもよい。

【0267】

10

経口投与用の液体投薬形には、薬学的に許容可能な乳濁液、マイクロ乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルがある。当該化合物に加え、この液体投薬形には、例えば水又はその他の溶媒や、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油脂類（特に綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びに、これらの混合物などの可溶化剤及び乳化剤など、当業で通常用いられている不活性の希釈剤を含めてもよい。

【0268】

20

懸濁液は、化合物に加えて、例えばエトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント、並びにこれらの混合物など、懸濁剤を含んでいてもよい。

【0269】

直腸用又は腔投与用の調合物は座薬として提供してもよく、この座薬は、本発明に基づく配位錯体を、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、座薬用ろう又はサリチル酸塩などを含む、一種又はそれ以上の適した非刺激性の医薬品添加物又は担体と混合して調製してもよく、このときこの座薬は、室温では固形であるが、体温では液体となって体腔で融解して活性物質を放出することとなる。腔投与に適した調合物には、さらに当業で適していることが公知である担体を含んだペッサリ、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又はスプレー調合物が含まれる。

30

【0270】

補助剤又は成分の経皮投与に向く投薬形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、及び吸入剤が含まれる。活性成分は無菌条件下で薬学的に許容可能な担体に混合してもよく、そして、必要であれば何らかの保存剤、緩衝剤、及び推進薬に混合してもよい。遷移金属錯体の経皮投与の場合、当該錯体に、所望の水溶性及び輸送性を得るために、親油性及び親水性の基を含有させてもよい。

40

【0271】

軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、補助剤又はその成分に加え、例えば動物性脂肪及び植物性脂肪、油脂、ろう、パラフィン、でんぶん、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、及び酸化亜鉛、又はこれらの混合物などの医薬品添加物を含んでいてもよい。

【0272】

粉末及びスプレーは、補助剤又はその成分に加え、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物などの医薬品添加物を含んでいてもよい。スプレーは、例えばクロロフルオロ炭化水素、及び、ブタン及びプロパンなどの揮発性の非置換炭化水素などの通常の推進薬をさらに含んでいてもよい。

【0273】

50

本発明の化合物を代替的にエアロゾルで投与してもよい。これは、本化合物を含有す

る水性のエアロゾル、リポソーム製製剤又は固体粒子を調製することにより、達成される。非水性(例えばフルオロカーボン推進薬)の懸濁液を用いることもできよう。音波ネブライザは、当該化合物の分解を引き起こしかねない剪断力への本物質の暴露を抑えるため、これらを用いてもよい。

【0274】

通常、水性のエアロゾルは、本化合物の水溶液又は懸濁液を従来の薬学的に許容可能な担体及び安定化剤と一緒に調合することにより、作製される。該担体及び安定化剤は、特定の化合物の要件に応じて様々である、典型的には、非イオン性の界面活性剤(Tween、¹⁰ プロロニックス、又はポリエチレングリコール)、血清アルブミンなどの無害のタンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝剤、塩類、糖類又は糖アルコールがある。エアロゾルは一般に等張の溶液から調製される。

【0275】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、補助剤の一種以上の成分を、一種以上の薬学的に許容可能な無菌の等張の水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液又は乳濁液、あるいは、使用直前に再構築して無菌の注射液又は分散液にできると共に、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、当該調合物を目的のレシピエントの血液と等張にする溶質、又は懸濁剤もしくは増粘剤を含んでもよい無菌の粉末、と組み合わせて含む。

【0276】

本発明の医薬組成物中に用いてよい適した水性及び非水性の担体の例には、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等)、及びこれらの適した混合物、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルがある。適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料を利用したり、分散液の場合には必要な粒子の大きさを維持したり、そして界面活性剤を用いるなどして維持できよう。²⁰

【0277】

キット

さらに本発明は、本発明の方法を便利かつ効果的に実施するためのキットも提供するものである。このようなキットは、本発明の化合物のいずれか又はその組合せと、本発明の方法の遵守を容易に行うための手段とを含む。このようなキットは、治療しようとする対象が、適した活性物質を、正しい投薬量で正しい態様で確実に摂取するための便利かつ効果的な手段となる。このようなキットの遵守手段には、本発明の方法に従った活性物質の投与を容易にするいずれかの手段を包含する。このような遵守手段には、指示、梱包、及び分配手段、並びにこれらの組合せ、が含まれる。キットの構成成分は、前述の方法を、手動によって、又は、部分的もしくは完全に自動化された状態で、実施するために、梱包されていてよい。キットに関係する他の実施態様では、本発明は、本発明の組成物、及び選択的にそれらの使用のための指示、を含むキットを考察するものである。³⁰

【0278】

実施例

さらに本発明を以下の実施例により解説する。本実施例は単に例示を目的として提供されたものであり、いかなる態様でも本発明の範囲又は内容を限定するものとして捉えられてはならない。

【0279】

実施例1：MPEG-PLの合成

ポリ-L-リジン、ヒドロプロミド(シグマ社、分子量48000, d.p.200)、1gを175mlの0.1M Na₂CO₃、pH8.7、に溶解させた。この溶液のーアリクオートをTNBS滴定(NH₂基の最終濃度は25mM)によるNH₂基判定のために取り出した。メトキシポリエチレングリコールスクシネート(MPEGS9.6g、1.9mmol)を25mlの水に溶解させ、脱気し、N-ヒドロキシ(スルホ)スクシンイミド(500mg、2.3mmol)を加え、1g、5mmolのEDCを2mlの水に溶かした溶液を加えた。この溶液を10分間、室温でインキュベートし、ポリ-L-リジン、最終pH7.7、の溶液に滴下で加えた。この混合液を6時間、インキュベートした。⁴⁰

10

20

30

40

50

その生成物を100 kD (UFP-100 A/G テクノロジ)のカットオフ値のカートリッジで限外濾過を用いて精製して、結合していないMPEGS及び他の反応物を取り除いた。

【0280】

実施例2：MPEG-PL-NTAの合成

実施例1で解説した通りに得られた生成物(MPEGスクシニル-ポリ-L-Lys(分子量340000)を10倍モル過剰のスクシン無水物を、コポリマ中のTNBS-反応性遊離アミノ基の0.5 M炭酸ナトリウム pH 8.0、濃縮液に対して用いて、室温で4時間かけてスクシニル化した。スクシニル化したコポリマ(MPEGs-PL-Suc)を、水に対する透析を用いて精製した。100 mgの凍結乾燥したMPEGs-PL-Sucを2 mlの水に28 μ molスクシネート/mlになるように溶解させ、30 mg エチル-ジアミノプロピルカルボジイミド(EDC)で20 mg スルホ-NHSの存在下で10分間、室温で処理した。活性化MPEGs-PL-Sucの溶液を、N₂,N₂-ビス(カルボキシメチル)-L-リジンヒドレート(BCMLys)を1 mlの二炭酸ナトリウム、pH 8.7、最終pH 7.6、に溶かした溶液に加え、24時間、4℃でインキュベートした。その結果得られた生成物MPEGs-PL-Suc-NTAを、100mlまで希釈し、5ml用量まで4回濃縮することで、YM50メンブレン(アミコン社)による限外濾過を用いて精製した。MPEGs-PL-Sucの溶液を更なる実験のコントロールとして用いた。

【0281】

実施例3：MPEGs-PL-NiNTAの合成

生成物MPEGs-PL-Suc-NTAの溶液を1Lの10 mM Ni アセテート/20 mM クエン酸、pH 6、に対して24時間、4℃で透析し、2Lの水(2回交換)に対して透析することで精製した。Niの結合を、クエン酸ニッケルを標準として用いた625nmでの分光測光で測定した。

【0282】

実施例4：MPEGs-PL-ZnNTAの合成

MPEGs-PL-Suc-NTAの溶液を1Lの10 mM Zn アセテート/20 mM クエン酸、pH 6、に対して24時間、4℃で透析し、2Lの水(2回交換)に対して透析することで精製した。Znの結合を、元素分析を用いて測定した。

【0283】

実施例5：rhGHのMPEGs-PL-Zn/NiNTAへの結合

500 μgのrhGHを40 μlの放射性標識した微量の125I-rhGH(濃度 - 5 mg/ml)と混合した。セントリコンYM100を用いてrhGH凝集体(フロー-スルーで採取した)を取り除いた。最終[rhGH]は3.22 mg/mlだった。多様な量のMPEGs-PL-Zn/NiNTAを、体積100 μlの20 gのrhGHと一緒にインキュベートした。結合しなかったrhGHをセントリコンYM100で取り除いた。メンブレンに保持されたGH-MPEGs-PL-Ni/ZnNTA錯体を100 μlのPBSで遠心分離により洗浄した。溶出物及び保持物中の放射活性を、ガンマカウンタを用いて別々に判定した(表1)：

【0284】

表1. 標識されたrhGH(20 μg)の、多様な量の実験及びコントロールコポリマのNi及びZn錯体への結合

【表1】

試料、MPEG-PL-Suc にキレート結合したもの、及び担体量	YM100 メンブレン上に保持されたrGHの留分	結合した μ g
メンブレンのコントロール	0.05	1.03
sucNi, 1 mg	0.05	1.04
sucNi, 2 mg	0.06	1.29
ZnNTA, 1 mg	0.11	2.26
ZnNTA, 2 mg	0.25	5.05
NiNTA, 1 mg	0.10	2.05
NiNTA, 2 mg	0.23	4.63

10

20

30

40

50

【0285】

YM100メンブレン表面への非特異的結合及びスクシニル化コントロール（実施例1の化合物I）ポリマへの結合は同様だった。MPEGs-PL-NTAのNi 及びZn 錯体は、12 乃至20倍高い結合を示した（インキュベーション混合液中2mgのポリマ）：

【0286】

実施例6 rhGH錯体のMPEGs-PL-ZnNTAによるサイズ排除分析

MPEGs-PL-Zn NTA 錯体（100 μ l、2 mg）を100 μ gのrhGHと混合し、サイズ排除HPLCカラム（SEC-5、レイニン社）で分析した。画分を採集し、ガンマ - カウンタを用いて計数した（図2）。前記コポリマとrhGHとの間の錯体の形成は、溶出パターンの変化から明かである（画分11-14 は高分子量の錯体を含有する）。

【0287】

実施例7 Hisでタグされた緑色蛍光タンパク質（GFP）バリエントの構築

ヒト化GFPアイソフォームをコードするCDNAを、BlueScriptGFPベクタから適合性の制限部位を用いて切り出した。次にGFP断片をSalI-KpnI-制限処理したpHAT10ベクタ（クロントック社）内にサブクローンして、6つのヒスチジンを含有するニワトリラクテートデヒドロゲナーゼ(KNHLIHRVHKDDHAHHRK)からHisのタグ（HATTM）と一緒にインフレームで発現させられるようにした。精製済みのGFP断片を、直線化したpHAT10ベクタに、T4 DNAリガーゼを用いて連結することで、サブクローニングを行った。連結反応をE. coli形質転換に用いた。紫外光下で明るい緑色の蛍光を示すいくつかのコロニーを選抜した。細菌コロニーをLBプロスに移し、5mlの体積で一晩成長させた。次にこの開始培養物を、600nmで0.8の密度まで成長させた1lのLB培地を感染させるのに用い、細菌培養物を6000gで遠心分離して、細菌の塊を単離した。次に細菌をB-PER 緩衝液（ピアース社）を用いて1倍のプロテアーゼ阻害剤（EDTAなし、ロシュ・バイオケミカルズ社）の存在下で溶解させた。ライセートを16000×g（SS-34 ロータ、ソーバル社）での遠心分離で清澄させ、その上清を、洗浄済みの、予め平衡させたTALONTMレジン（クロントック社）と配合した。その混合液を4で一晩、攪拌し、充填緩衝液（50 mM リン酸、300 mM NaCl pH 7）で数回、洗浄した。ヒスチジンタグの付いたGFP生成物を、100 mMのイミダゾールの45 mM Na-ホスフェート、270 mM NaCl、pH 7、溶液を用いて溶出させた。蛍光溶出液をPBS、pH 7 に対して透析し、電気泳動で分析した。

【0288】

実施例8. ヒスチジンタグを付けたGFPのMPEG-PL-NTA 及びコントロール・ポリマへの結合。

NTAを結合させたMPEG-PLコポリマと、ヒスチジンタグを付けたGFPとの間の錯体形成を、ヒスチジンタグを付けたGFPと、MPEG-PL-NTA 又はMPEG-PL-スクシネート（コントロール）のNi²⁺ 又はZn²⁺ 塩とを配合することにより、行わせた。1 時間のインキュベーショ

ン後、錯体をYM-50メンブレンに載せた。多様な量のMPEGs-PLZn/NiNTAを体積100μlの20μg rhGHと一緒にインキュベートした。遊離したままの非結合ヒスチジン・タグ付きGFPをセントリコンYM100で取り除いた。メンブレンに保持されたMPEGs-PL-Ni/ZnNTA錯体を100μlのPBSアリクオートを用いて遠心分離により3回、洗浄した。溶出物及び保持物中の蛍光強度を蛍光光度計(励起475、放出510nm)を用いて判定した。いくつかの実験では、100%マウス血漿をインキュベーション混合液に加え、試料を上に解説した通りに処理した。

【0289】

表2. ヒスチジンタグを付けたGFP(20μg)の1mgのMPEG-PL-NTA及びコントロール・ポリマへの結合

10

【表2】

試料	% 結合したGFP
GFP コントロール	0.002
MPEG-PL-スクシネート・コントロール	0.003
MPEG-PL-ZnNTA	99.68
MPEG-PL-NiNTA	99.52

【0290】

20

得られた結果は、ヒスチジンタグを付けたGFPが、MPEG-PLコポリマへ連結した金属キレートに結合することは大変特異的(表2)であり、HAT-GFPの、NTA残基を持たない同様のコポリマへの結合はバックグラウンドに近かったことを示している。血漿の存在下でも、ヒスチジンタグを付けたGFPの結合は大変特異的だった。Ni及びZnカチオンの存在下でのNTA結合コポリマへの結合は、血漿の存在下でも、又は非存在下でも、ほぼ同じだった。唯一検出可能な非特異的結合レベルは、ポリカチオン性MPEGs-PLコポリマ(図3)の場合に検出でき、この結合は血漿では阻害可能でなかった。

【0291】

実施例9. ヒスチジンタグを付けたGFPと、ヒスチジンタグを付けたGFPのMPEGs-PL-NTAとの錯体の静脈内注射後のin vivoでの分布

30

ヒスチジンタグを付けたGFPの、MPEGs-PL-NiNTA及びMPEGs-PL-ZnNTAとの予め形成された錯体やコントロールのヒスチジンでタグを付けたGFPを、麻酔したbalb/cマウスの尾の静脈に静脈注射し(20μgのヒスチジンタグを付けたGFPを、1mgのコポリマと混合したもの、又は、総体積0.1mlの20μgのヒスチジンタグを付けたGFP、1群当たり2匹)、血液試料を反対側の尾の静脈に挿入されたカテーテルを通じて抜いた。血液試料(40μl)をヘパリン処理し、遠心分離(3,000g)し、血漿試料をヒスチジンタグの付いたGFPについて、蛍光光度計(励起-475/放出508nm)を用いて分析した。観察された蛍光強度値を、注射用量について、マウス血漿で希釈したヒスチジンタグの付いたGFP標準を用いて正規化した。血液体積を動物の体重の7%、そしてヘマトクリットを50%と計算した。

【0292】

40

参考文献

上の第一段落で明らかにした仮出願第60/360,350号以外にも、下に挙げるものを含め、ここで言及する全ての公開文献及び特許の全文を、それぞれ個々の公開文献又は特許を具体的かつ個別に引用をもって援用するのと同様に、引用をもってここに援用することとする。矛盾があれば、下のいずれかの定義を含め、本出願を上位とする。

米国特許第6,395,299号；第5,871,710号；第5,763,585号；第5,663,387号；第5,605,672号；第5,593,658号；第5,593,658号。

【0293】

均等物

以上、本発明の具体的な実施態様が論じられたが、上述の明細書は例示的なものであり

50

、限定的なものではない。本発明の数多くの変形例は、本明細書を鑑みれば、当業者には明白であろう。本発明の範囲全体は、当該請求の範囲を、それらの均等物の完全な範囲と一緒に、そして本明細書をそのような変形例と一緒に参考されれば判断できるに違いない。

【0294】

他に特に明示しない限り、本明細書及び請求の範囲で用いられた成分の量を表すすべての数値、反応条件等は、いずれの場合も用語「約」により改変されるものとして理解されねばならない。従って、そうでないと明示しない限り、本明細書及び付属の請求の範囲で記載された数値パラメータは、本発明で得ようとする所望の性質に応じて変更してもよい近似値である。

10

【図面の簡単な説明】

【0295】

【図1】図1は、Zn及びNiカチオンの存在下におけるポリマへのrhGHの結合を示すグラフを示す。セントリコンYM-100メンブレンでのサイズ分離により、ほぼ1mgのrhGHが100mgのMPEGs-PL-ZnNTAに結合することが示唆されている。

【図2】図2は、¹²⁵Iで標識されたrHGH(四角)と、MPEGs-PL-ZnNTA(丸)とのrhGH錯体のSEC-5サイズ排除HPLCカラム上での溶出プロファイルを示すクロマトグラフィを示す。時間依存的溶出のプロファイルは、標識されたホルモンのMPEGs-PL-ZnNTAとの錯体画分は、遊離ホルモンよりも早く溶出することを示しており、錯体形成が示唆されている。

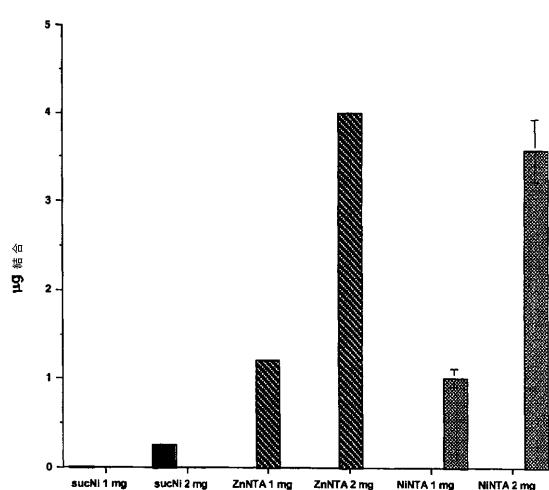
20

【図3】図3は、血漿の存在下又は非存在下におけるMPEGs-PL-NTA(Ni又はZn塩)、MPEGs-PL又はMPEGs-PL-スクシネートとの錯体の分離後の、ヒスチジンタグの付いたGFP結合発生率を示す棒グラフを示す。本グラフは、MPEGs-PL-NTAの金属塩との錯体形成が、血漿のバルクタンパク質の存在下でも、又は非存在下でも等しく可能であることを示す。

【図4】図4は、ヒスチジンタグの付いたGFP(コントロール)；MPEGs-PL-ZnNTA及びMPEGs-PL-NiNTAとのヒスチジンタグの付いたGFPの錯体、を注射した動物の血漿中のGFPレベルを示す棒グラフを示す。本グラフでは、Ni錯体の場合にin vivoでの血中GFPレベルが有意に高いことを示し、ヒスチジンタグの付いたGFPがMPEGs-PL-NiNTA担体に結合したものの循環が延長されていることを示す。

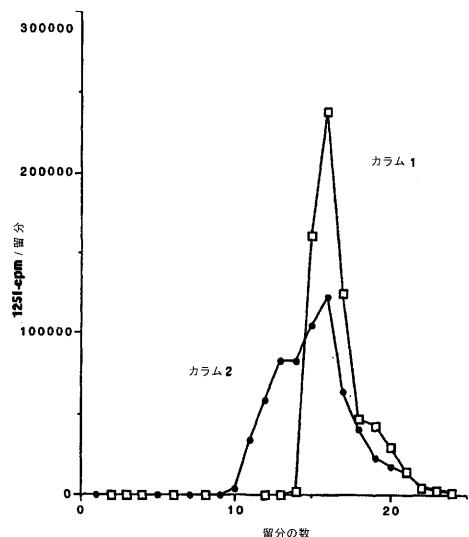
【図1】

FIG.1



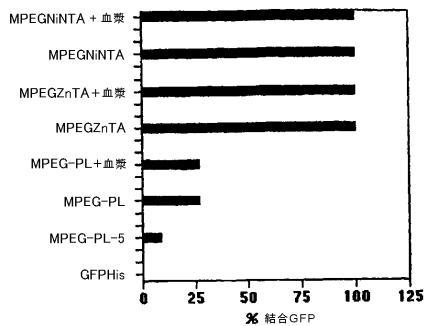
【図2】

FIG.2



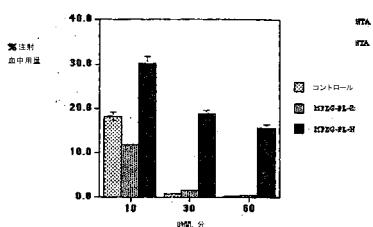
【図3】

FIG.3



【図4】

FIG.4



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/05937									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 51/00, 9/127; A61B/5/055; A01N 37/18 US CL : 1.21, 1.69, 9,321, 9.34, 450; 514/2 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 1.21, 1.69, 9,321, 9.34, 450; 514/2											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 98/42383 A1 (IMARX PHARMACEUTICAL CORP.) 01 October 1998 (01.10.1998), see entire document, especially pages 44, 45, 53, 57, 58 and 69.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-32</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 5,891,418 A (SHARMA) 06 April 1999 (06.04.1999), see entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-32</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 98/42383 A1 (IMARX PHARMACEUTICAL CORP.) 01 October 1998 (01.10.1998), see entire document, especially pages 44, 45, 53, 57, 58 and 69.	1-32	Y	US 5,891,418 A (SHARMA) 06 April 1999 (06.04.1999), see entire document.	1-32
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	WO 98/42383 A1 (IMARX PHARMACEUTICAL CORP.) 01 October 1998 (01.10.1998), see entire document, especially pages 44, 45, 53, 57, 58 and 69.	1-32									
Y	US 5,891,418 A (SHARMA) 06 April 1999 (06.04.1999), see entire document.	1-32									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.											
* Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
Date of the actual completion of the international search 16 June 2003 (16.06.2003)		Date of mailing of the international search report 24 JUL 2003									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer  Michael G. Hartley Telephone No. (703) 308-1235									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/05937

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

APS

search terms: chelate, bioactive, metal bridge, carrier, liposome, peptide, therapeutic, metal binding.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/02	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/18	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/42	A 6 1 K 47/42	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ボロティン, イライジヤ, エム.

アメリカ合衆国 イリノイ州 60089 バッファロー グローブ バックソーン テラス 6
50

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA19 AA22 AA24 AA31 AA95 BB01 BB11 BB24 BB25
BB29 CC29 CC47 DD21 DD51 DD65M DD65Q EE23 EE41 FF31
FF63 FF68