

【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】令和3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-519585(P2020-519585A)

【公表日】令和2年7月2日(2020.7.2)

【年通号数】公開・登録公報2020-026

【出願番号】特願2019-561234(P2019-561234)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/54	(2017.01)
A 6 1 K	9/50	(2006.01)
A 6 1 K	47/59	(2017.01)
A 6 1 K	47/60	(2017.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	47/54	
A 6 1 K	9/50	
A 6 1 K	47/59	
A 6 1 K	47/60	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 K	31/404	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/12	

【手続補正書】

【提出日】令和3年5月10日(2021.5.10)

【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】

(a) ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)(PLGA)及び/又はポリ乳酸(PLA)、
並びに、(b) ポリエチレングリコール(PEG)にコンジュゲートしたポリ(乳酸-コ-
グリコール酸)(PLGA)又はポリエチレングリコール(PEG)にコンジュゲートし
たポリ乳酸にカプセル化された、治療活性化合物のプロドラッグと、界面活性剤とを含む
固体凝集生分解性マイクロ粒子であって、前記マイクロ粒子が

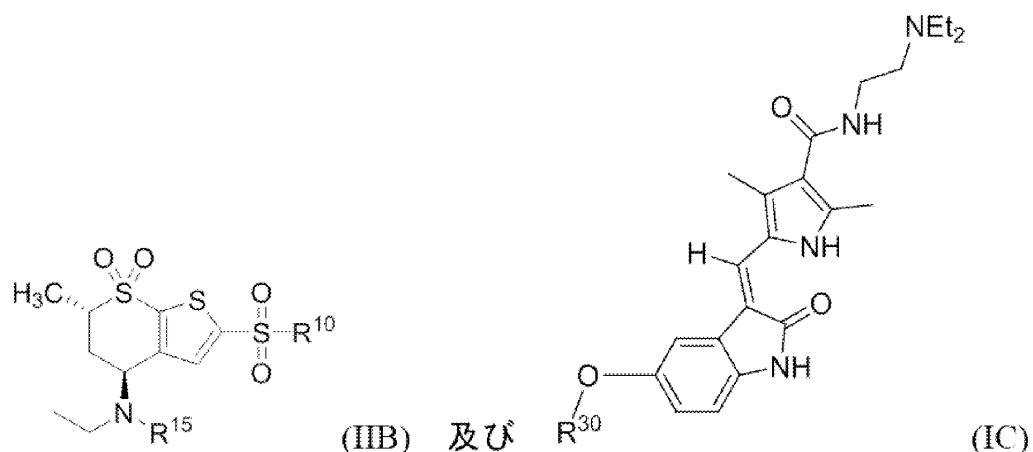
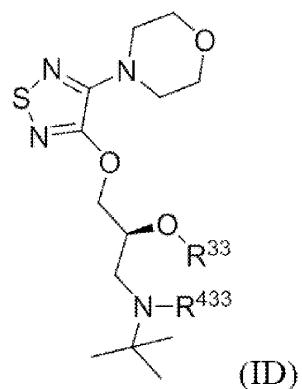
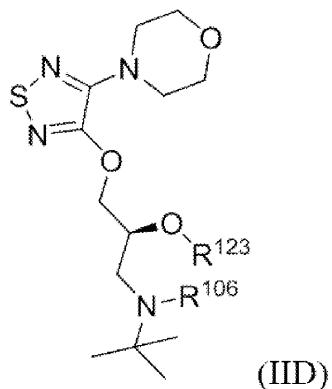
(i) 10 μm ~ 60 μmの平均直径を有し、

(i i) 約 18 未満の温度で表面ポリマーを部分的に分解させるため、有機溶媒の存在下で水性塩基、水性酸、リン酸緩衝生理食塩水、又は水を含む表面処理剤で表面修飾されており、

(i i i) in vivo で凝集して、in vivo で少なくとも 3 ヶ月の持続薬物送達を提供する少なくとも 500 μ m の少なくとも 1 つのペレットを in vivo で形成することが可能であり、

(i v) 前記プロドラッグが、式：

【化 1】



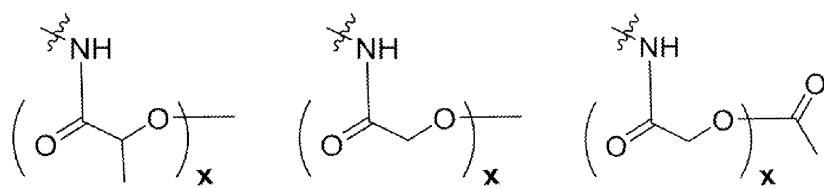
又はそれらの薬学的に許容可能な塩から選択され、

式中、

R¹⁰ は、

(i) イミン-、アミン- 又はアミド- 連結ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、

【化 2】



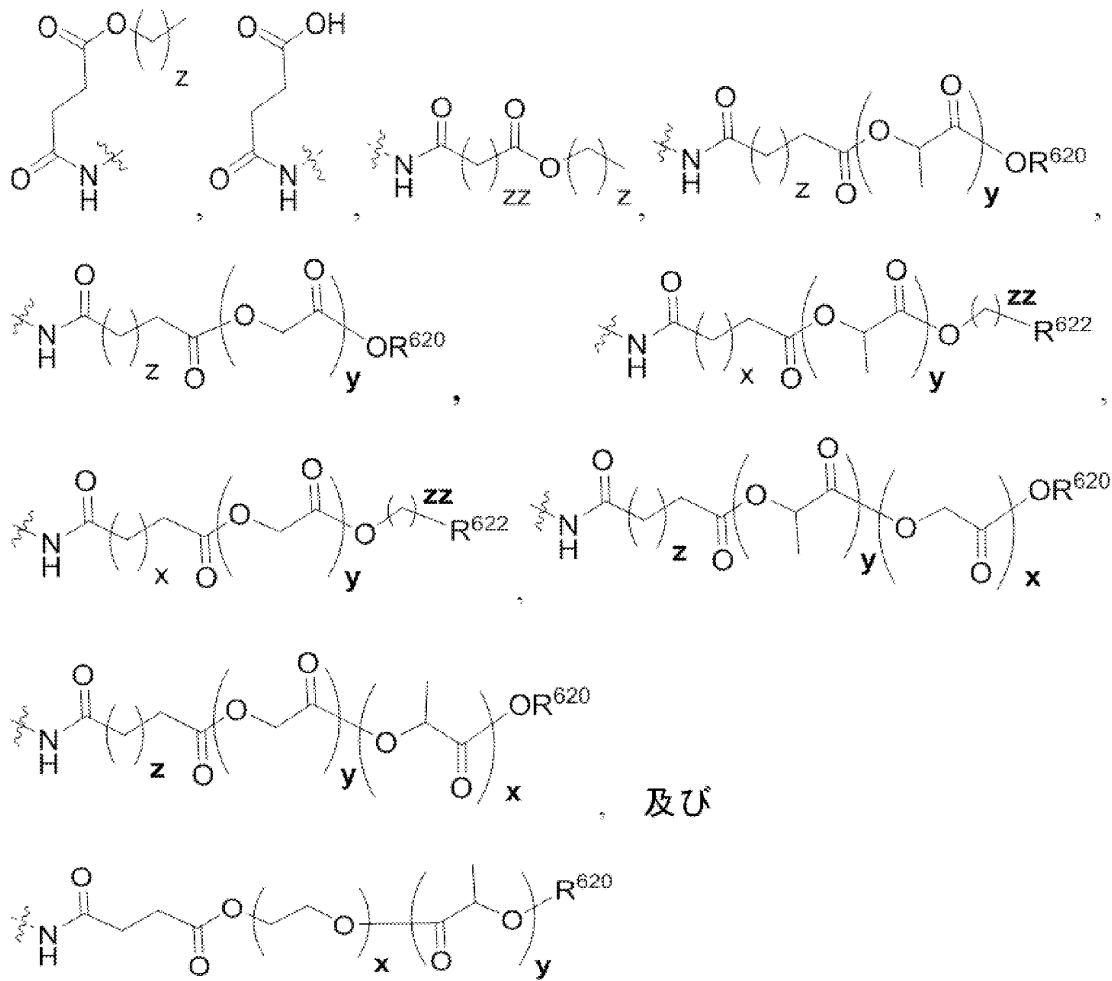
、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミド、

(i i) -NH(乳酸)_{2~20}C(=O)C_{1~20}アルキル、-NH(乳酸)_{2~10}C(=O)C_{1~20}アルキル、-NH(乳酸)_{4~20}C(=O)C_{1~20}アルキル、-NH(乳酸)_{2~20}C(=O)C_{1~10}アルキル、-NH(乳酸)_{2~20}C(=O)C_{4~10}アルキル、-NH(乳酸)_{2~20}C(=O)OH、-NH(乳酸)_{2~10}

C (O) O H 、 - NH (乳酸) _{4 ~ 2 0} C (O) O H 、 - NH (乳酸) _{2 ~ 1 0} C (O) O H 、 - NH (乳酸) _{4 ~ 1 0} C (O) O H 、 - NH (ラクチド - コ - グリコリド) _{2 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 2 0} アルキル、 - NH (ラクチド - コ - グリコリド) _{4 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 1 0} アルキル、 - NH (ラクチド - コ - グリコリド) _{2 ~ 1 0} C (O) C _{4 ~ 2 0} アルキル、 - NH (グリコール酸) _{2 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 1 0} アルキル、 - NH (グリコール酸) _{4 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 1 0} アルキル、 - NH (乳酸) _{2 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 1 0} アルキル、 NH (乳酸) _{2 ~ 1 0} C (O) C _{4 ~ 1 0} アルキル、 - NH (乳酸) _{2 ~ 1 0} C (O) C _{4 ~ 1 0} アルキル、 及び - NH (乳酸) _{2 ~ 1 0} C (O) C _{4 ~ 1 0} アルキル、

(i i i)

【化 3】



、並びに、

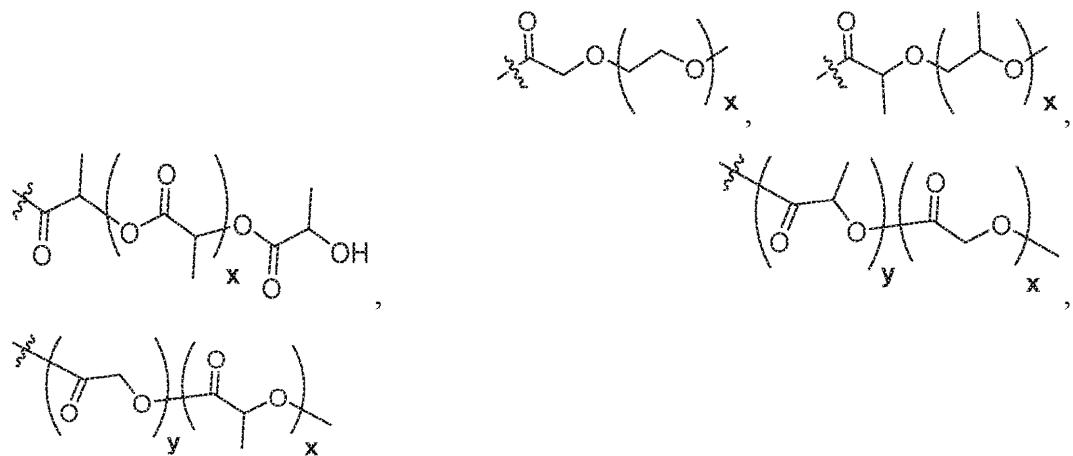
(v i) NH₂

から選択され、

R^{1 5} は、R^{1 6} 及び R^{1 7} から選択され、

R^{1 6} は、ポリ乳酸、ポリ(乳酸 - コ - グリコール酸)、

【化4】



、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミド
から選択され、

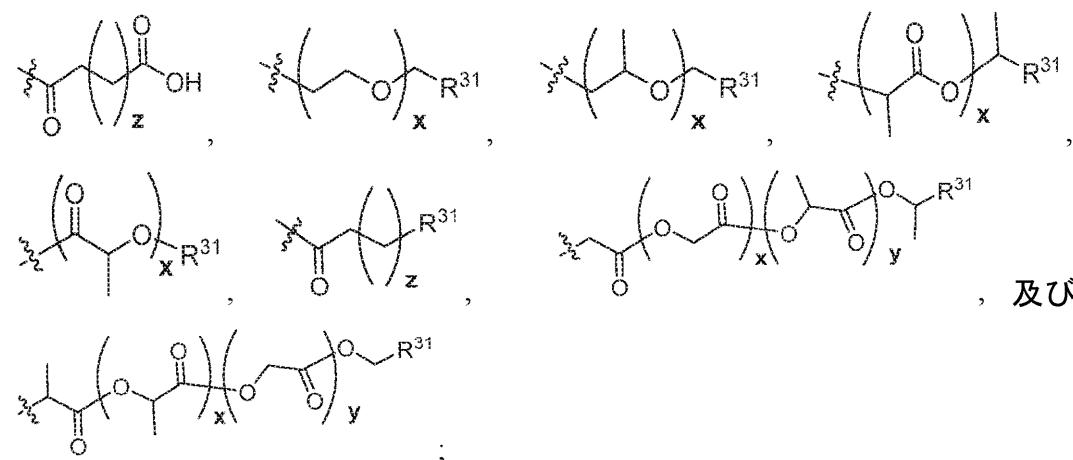
R^{1-7} は、H 及び -C(=O)A から選択され、

R^{3-10} は、

(i) ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミド、

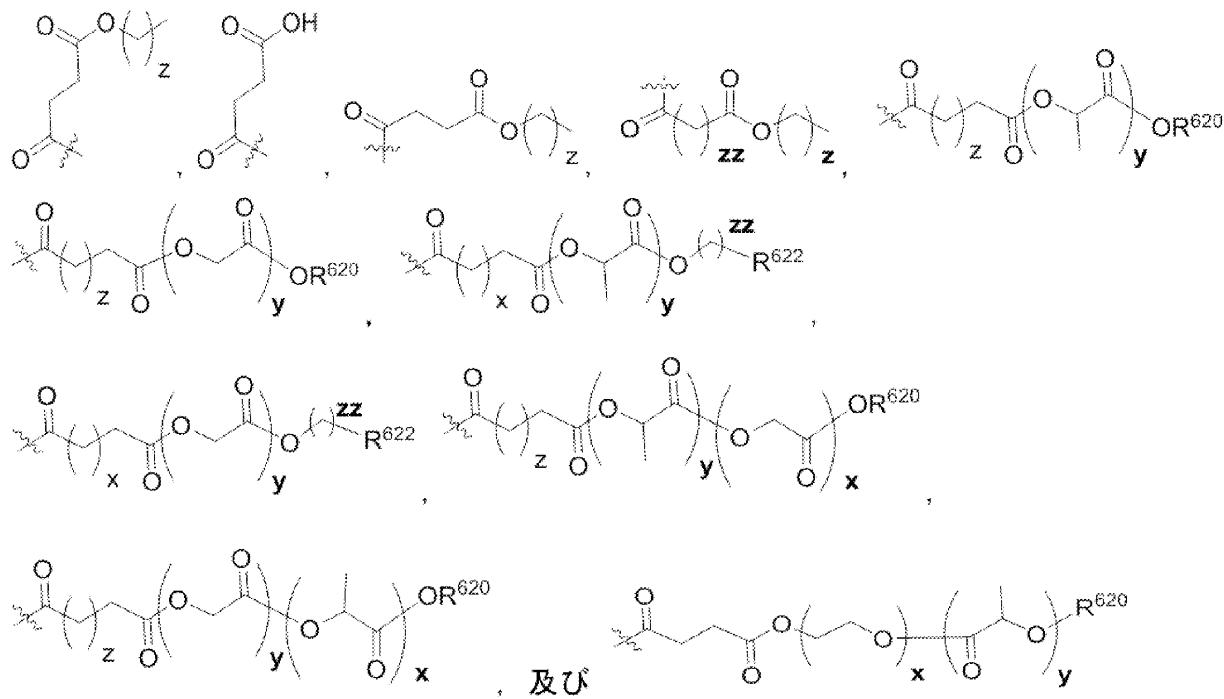
(i i)

【化5】



(i i i)

【化6】



から選択され、

R^{3-1} は、水素、A、-COOH、-C(O)A、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、又はヒドロキシであり、

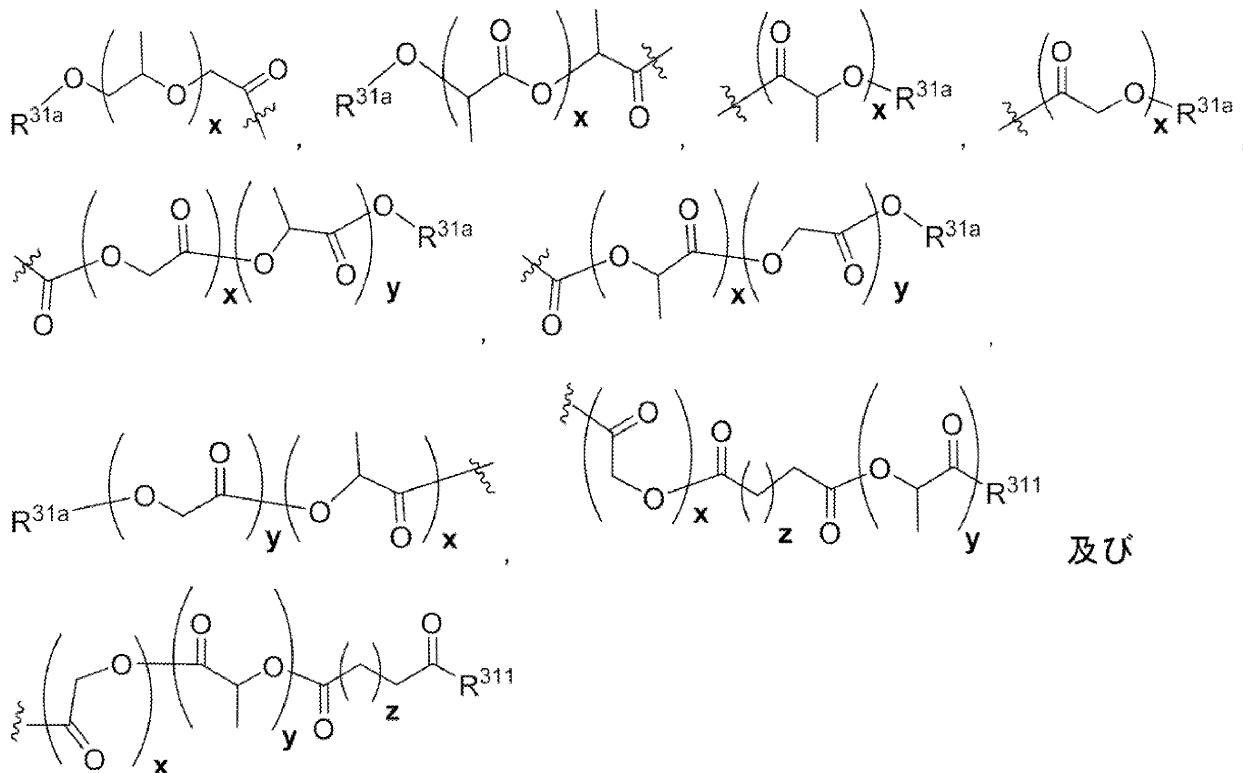
R^{3-1a} は、水素、-C(O)アルキル、アリール、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、又はステアロイルであり、

R^{3-3} は、

(i) ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミド、

(i i)

【化 7】

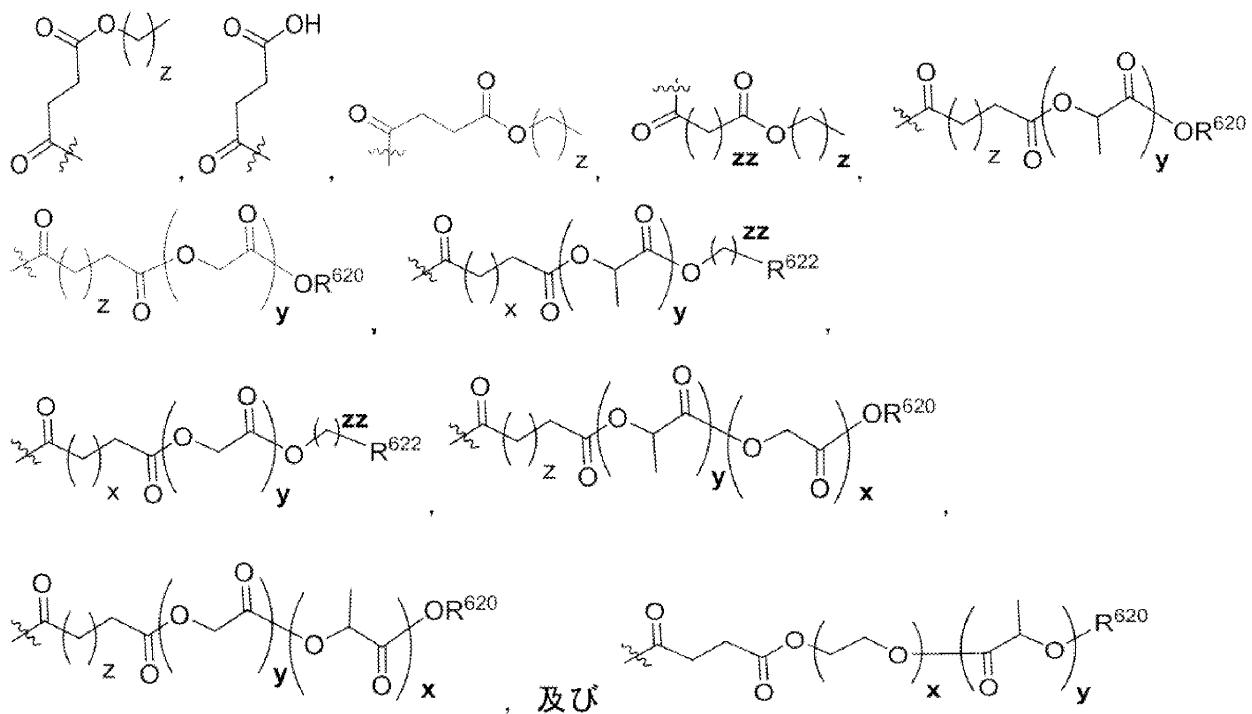


(i i i) - (乳酸) _{1 ~ 2 0} C (O) OH 、 - (乳酸) _{1 ~ 1 0} C (O) OH 、 - (乳酸) _{4 ~ 2 0} C (O) OH 、 - (乳酸) _{1 ~ 1 0} C (O) OH 、 及び - (乳酸) _{4 ~ 1 0} C (O) OH 、

キル、
並びに、

(v)

【化8】

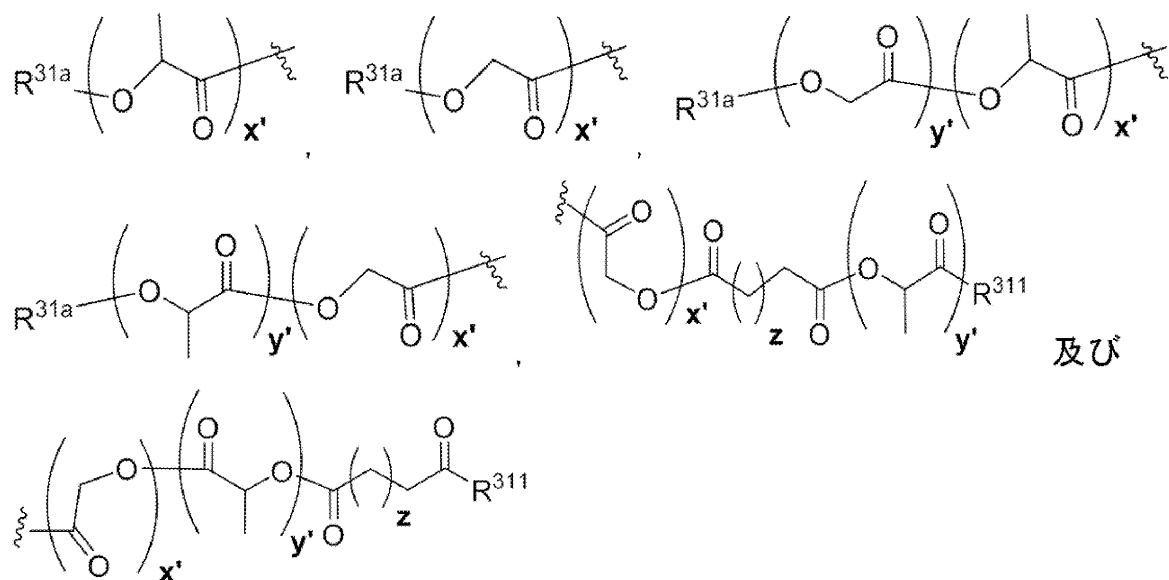


から選択され、

R¹~⁶ は、

(i)

【化9】



(i i) - (乳酸)_{1~20} C(O)OH、- (乳酸)_{1~10} C(O)OH、- (乳酸)_{4~20} C(O)OH、- (乳酸)_{1~10} C(O)OH、及び - (乳酸)_{4~10} C(O)OH、並びに、

(i i i) - (C(O)CH₂O)_{1~20} C(O)C_{1~30} アルキル、- (C(O)CH(C₃)O)_{1~20} C(O)C_{1~30} アルキル、- (C(O)CH(C₃)O)_{1~10} C(O)C_{1~30} アルキル、- (C(O)CH(C₃)O)_{1~10} C(O)C_{1~30} アルキル、- (C(O)CH₂O)_{4~20} C(O)C_{1~30} アルキル、

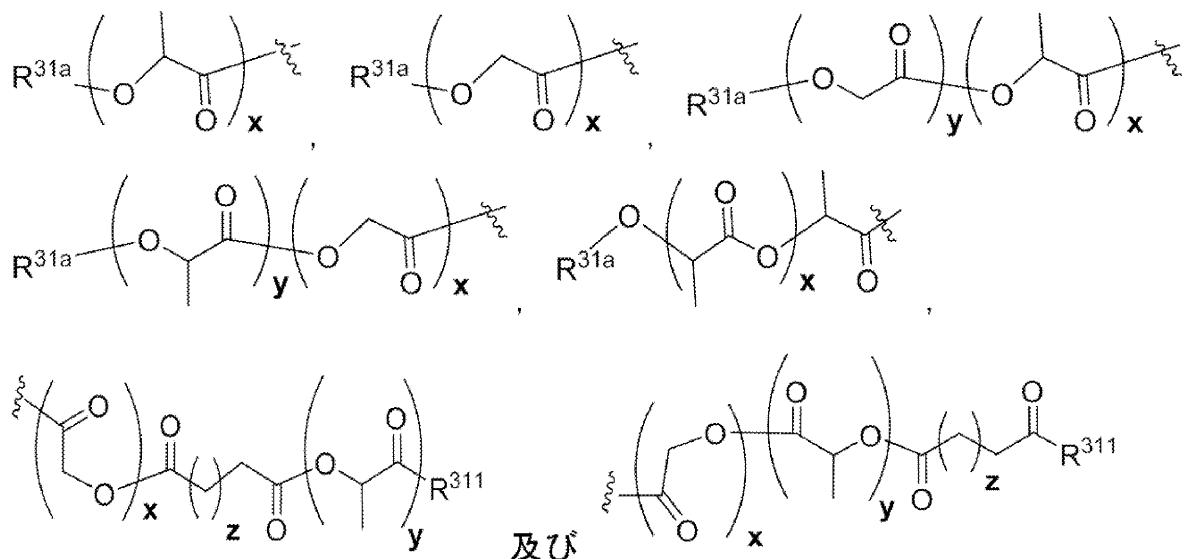
- (C(=O)CH(CH₃)O)_{4~20}C(=O)C_{1~30}アルキル、- (C(=O)CH₂O)_{1~20}C(=O)C_{1~10}アルキル、- (C(=O)CH(CH₃)O)_{1~20}C(=O)C_{4~10}アルキル、- (C(=O)CH(CH₃)O)_{4~10}C(=O)C_{1~10}アルキル、- (C(=O)CH₂O)_{4~10}C(=O)C_{1~10}アルキル、- (C(=O)CH(CH₃)O)_{1~10}C(=O)C_{4~10}アルキル、- (C(=O)CH₂O)_{1~10}C(=O)C_{1~10}アルキル、- (C(=O)CH(CH₃)O)_{1~10}C(=O)C_{4~10}アルキル、(C(=O)CH₂O)_{1~10}C(=O)C_{4~10}アルキル、- (C(=O)CH₂O)_{1~10}C(=O)C_{4~10}アルキル、- (C(=O)CH(CH₃)O)_{1~10}C(=O)C_{4~10}アルキル、- (C(=O)CH₂O)_{1~10}C(=O)C_{4~10}アルキル、- (C(=O)CH(CH₃)O)_{1~10}C(=O)C_{1~30}アルキル、- (C(=O)CH₂O)_{2~10}(C(=O)CH(CH₃)O)_{2~10}C(=O)C_{1~30}アルキル、- (C(=O)CH₂O)_{1~10}(C(=O)CH(CH₃)O)_{1~10}C(=O)C_{1~12}アルキル、- (C(=O)CH₂O)_{1~10}(C(=O)CH(CH₃)O)_{1~10}C(=O)C_{4~22}アルキル、- (C(=O)CH(CH₃)O)_{1~10}(C(=O)CH₂O)_{1~10}C(=O)C_{4~22}アルキル

から選択され、

R^{1~2~3}は、

(i) ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、ポリアミド、

【化10】



(i i) - (乳酸)_{1~20}C(=O)OH、- (乳酸)_{1~10}C(=O)OH、- (乳酸)_{4~20}C(=O)OH、- (乳酸)_{1~10}C(=O)OH、及び - (乳酸)_{4~10}C(=O)OH、

(i i i) - (C(=O)CH₂O)_{1~20}C(=O)C_{1~30}アルキル、- (C(=O)CH(CH₃)O)_{1~20}C(=O)C_{1~30}アルキル、- (C(=O)CH₂O)_{1~10}C(=O)C_{1~30}アルキル、- (C(=O)CH(CH₃)O)_{1~10}C(=O)C_{1~30}アルキル、- (C(=O)CH₂O)_{4~20}C(=O)C_{1~30}アルキル、- (C(=O)CH(CH₃)O)_{4~20}C(=O)C_{1~30}アルキル、- (C(=O)CH₂O)_{4~20}C(=O)C_{1~30}アルキル、- (C(=O)CH(CH₃)O)_{4~20}C(=O)C_{1~30}アルキル、

H₂O) 1 ~ 2 0 C(O)C_{1 ~ 1 0} アルキル、 - (C(O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 1 ~ 2 0
 0 C(O)C_{1 ~ 1 0} アルキル、 - (C(O)CH₂O) 1 ~ 2 0 C(O)C_{4 ~ 1 0} アルキル、
 ルキル、 - (C(O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 1 ~ 2 0 C(O)C_{4 ~ 1 0} アルキル、 - (C(O)
 (O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 4 ~ 1 0 C(O)C_{1 ~ 1 0} アルキル、 - (C(O)CH₂O)
) 4 ~ 1 0 C(O)C_{1 ~ 1 0} アルキル、 - (C(O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 1 ~ 1 0 C(O)
 (O)C_{1 ~ 1 0} アルキル、 - (C(O)CH₂O) 1 ~ 1 0 C(O)C_{1 ~ 1 0} アルキル
 、 - (C(O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 1 ~ 1 0 C(O)C_{4 ~ 1 0} アルキル、 (C(O)C
 H₂O) 1 ~ 1 0 C(O)C_{4 ~ 1 0} アルキル、 - (C(O)CH₂O) 1 ~ 1 0 C(O)
) C_{4 ~ 1 0} アルキル、 - (C(O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 1 ~ 1 0 C(O)C_{4 ~ 1 0} ア
 ルキル、 - (C(O)CH₂O) 1 ~ 1 0 C(O)C_{4 ~ 1 0} アルキル、 - (C(O)C
 H(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 1 ~ 1 0 C(O)C_{4 ~ 1 0} アルキル、 - (C(O)CH₂O) 1 ~ 1
 0 (C(O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 1 ~ 1 0 C(O)C_{1 ~ 3 0} アルキル、 - (C(O)C
 H₂O) 2 ~ 1 0 (C(O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 2 ~ 1 0 C(O)C_{1 ~ 3 0} アルキル、
 - (C(O)CH₂O) 1 ~ 1 0 (C(O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 1 ~ 1 0 C(O)C_{1 ~}
{1 2} アルキル、 - (C(O)CH₂O) 1 ~ 1 0 (C(O)CH(C{1 ~ 1 0} CH₃)O) 1 ~ 1 0
 C(O)C_{4 ~ 2 2} アルキル、 - (C(O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 1 ~ 1 0 (C(O)CH
 2 O) 1 ~ 1 0 C(O)C_{1 ~ 3 0} アルキル、 - (C(O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 2 ~ 1 0
 (C(O)CH₂O) 2 ~ 1 0 C(O)C_{1 ~ 3 0} アルキル、 - (C(O)CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O)
 1 ~ 1 0 (C(O)CH₂O) 1 ~ 1 0 C(O)C_{1 ~ 1 2} アルキル、 及び - (C(O)
 CH(C_{1 ~ 1 0} CH₃)O) 1 ~ 1 0 (C(O)CH₂O) 1 ~ 1 0 C(O)C_{4 ~ 2 2} ア
 ルキル、 並びに、

(i.v.) 水素、-C(=O)A、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキル

から選択され、

R^{3-1-1} は、ヒドロキシ、アミノ、A、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、又はポリエチレングリコールであり、

R^4C^3 は、水素、-C(O)A、アシル、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルから選択され、

$R^{6-2}0$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルから個別に選択され、

R^{6-2-2} は、水素、ヒドロキシ、アミノ、A、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、又はステアロイルであり、

A は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、及びアルキルオキシから選択され、

x 及び y は、 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 10、 11、 12、 13、 14、 15、 16、 17、 18、 19、 20、 21、 22、 23、 24、 25、 26、 27、 28、 29、 及び 30 から独立して選択され、

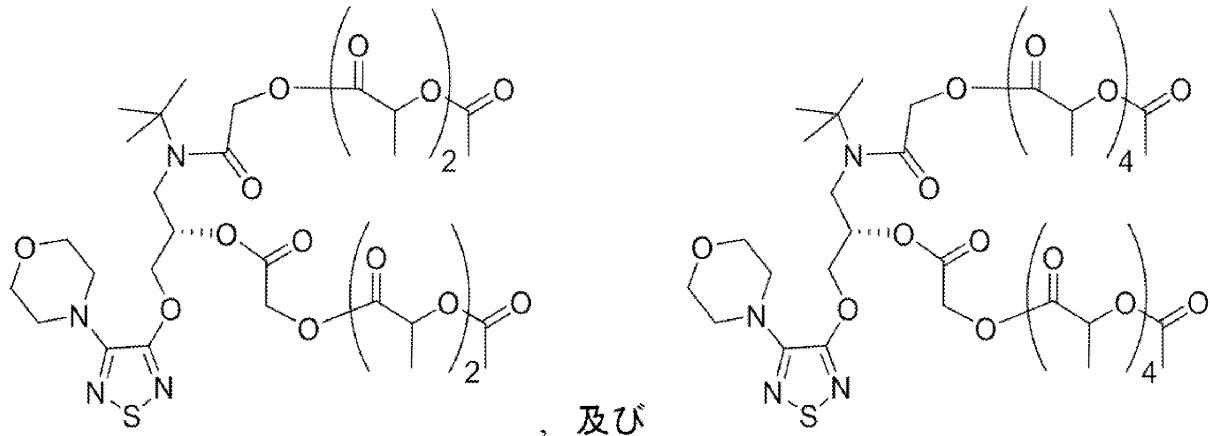
x，及びy，は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、及び30から独立して選択され、

は、 0、 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 10、 11、 12、 13、 14、 15

5、16、17、18、19、及び20から独立して選択され、
 z z は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15
 、16、17、18、19、及び20から独立して選択される、
 固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項2】

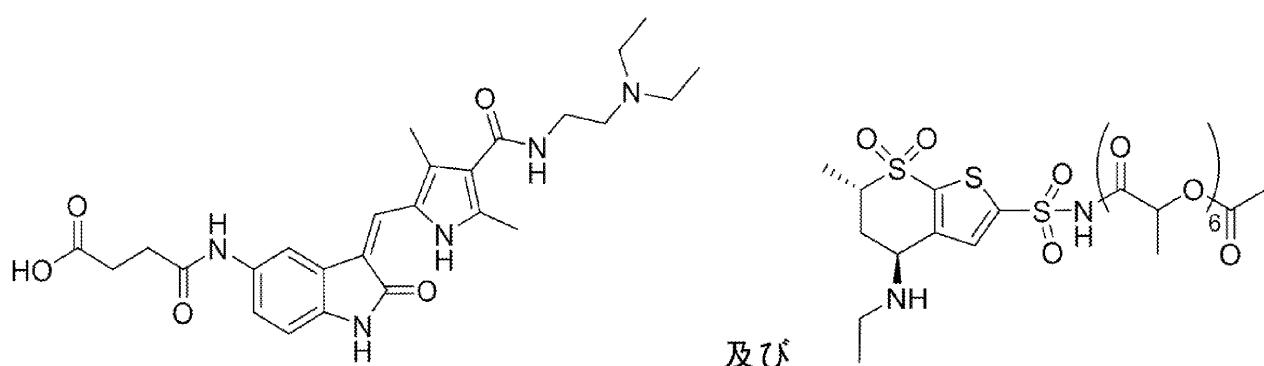
前記プロドラッグが、
 【化11】



又はそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項1に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項3】

前記プロドラッグが、
 【化12】

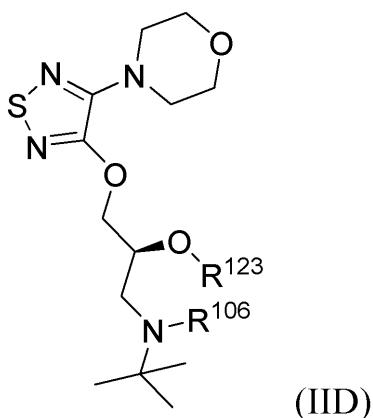


又はそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項1に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項4】

前記プロドラッグが、式(IID)：

【化13】

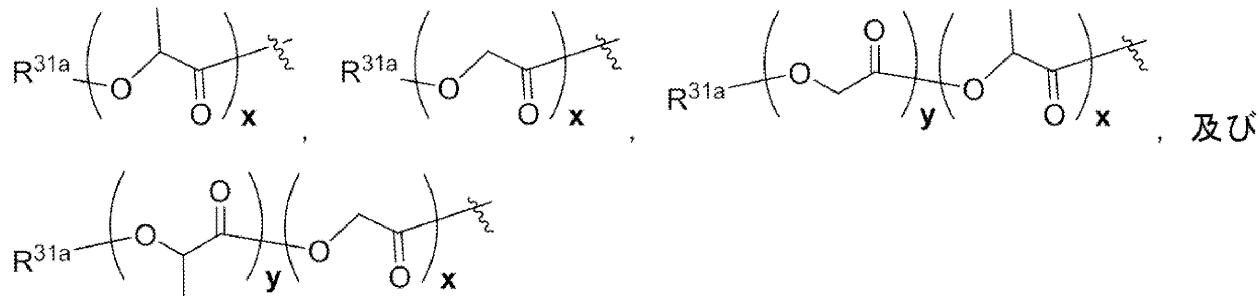


又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項1に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項5】

R^{1 2 3} が、

【化14】

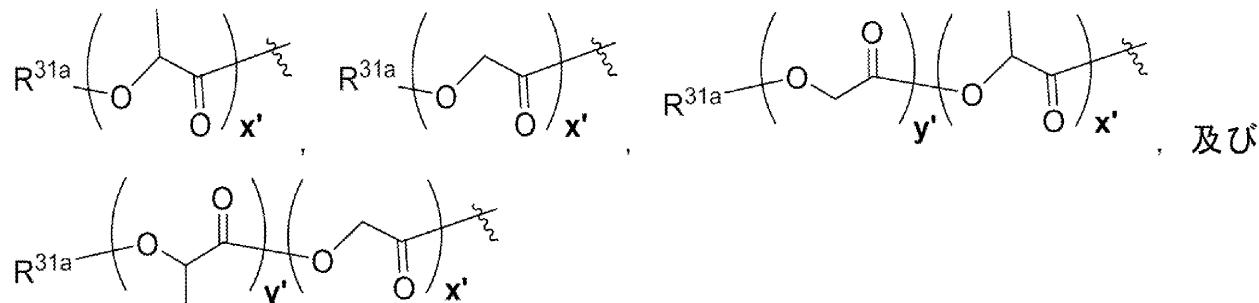


から選択される、請求項4に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項6】

R^{1 0 6} が、

【化15】



から選択される、請求項4又は5に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項7】

R^{3 1 a} が -C(=O)-アルキルである、請求項4～6のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

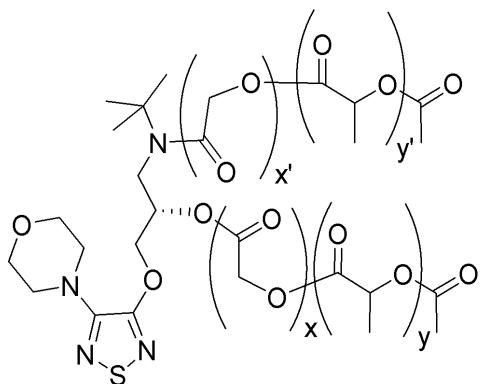
【請求項8】

x及びyが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10から独立して選択される、請求項4～7のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項9】

前記プロドラッグが、式：

【化16】



又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項4に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項10】

xが1であり、x'が1である、請求項9に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項11】

yが1、2、3、4、5、又は6であり、y'が1、2、3、4、5、又は6である、
請求項9又は10に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

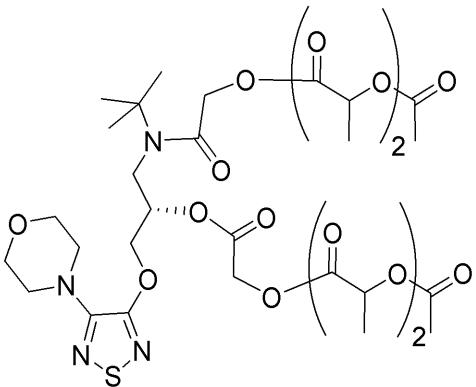
【請求項12】

yが2、3、又は4であり、y'が2、3、又は4である、請求項9又は10に記載の
固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項13】

前記プロドラッグが、式：

【化17】

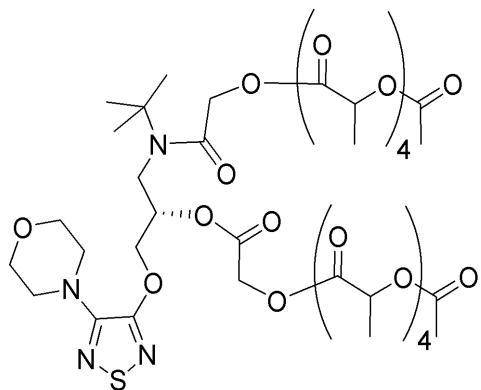


又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項9に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項14】

前記プロドラッグが、式：

【化18】

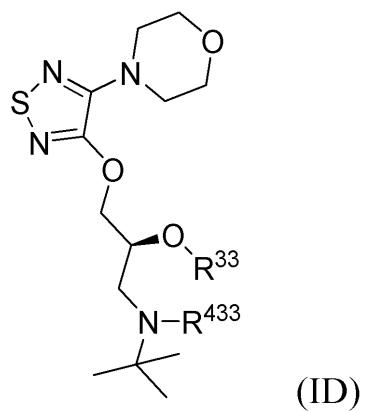


又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項9に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子

【請求項15】

前記プロドラッグが、式(ID)：

【化19】

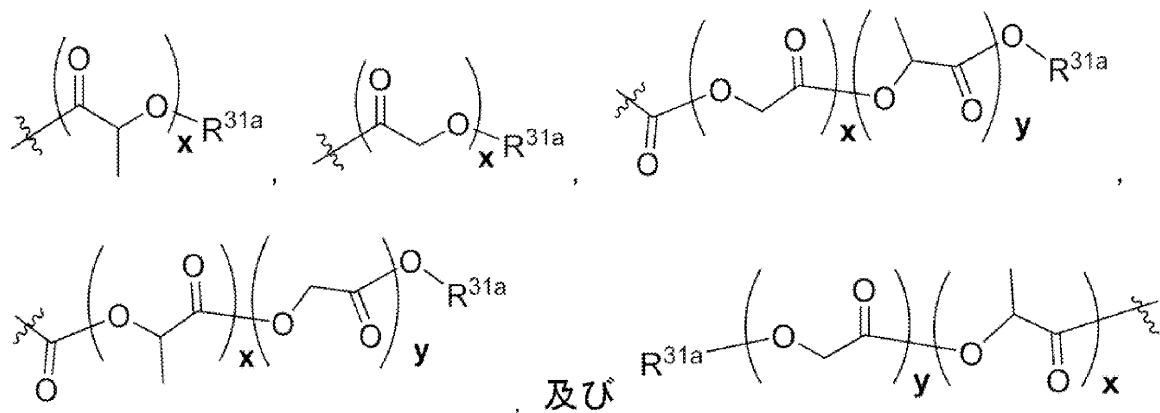


又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項1に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子

【請求項16】

R³が、

【化20】



から選択される、請求項15に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項17】

R³が-C(=O)アルキルである、請求項15又は16に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

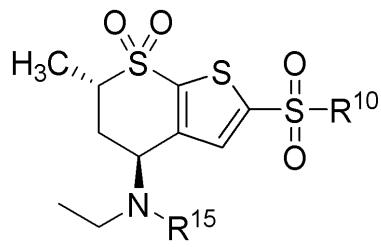
【請求項18】

R⁴ 3³ が、 -C(=O)A 又はアシルである、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 19】

前記プロドラッグが、式 (IIB) :

【化 21】



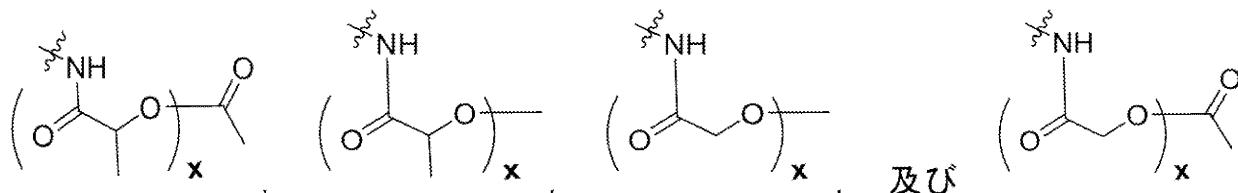
(IIB)

又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 20】

R¹ 0 が、

【化 22】



から選択される、請求項 19 に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

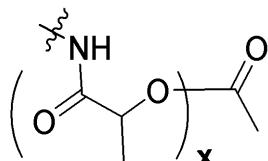
【請求項 21】

R¹ 5 が水素である、請求項 19 又は 20 に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 22】

R¹ 0 が、

【化 23】



であり、

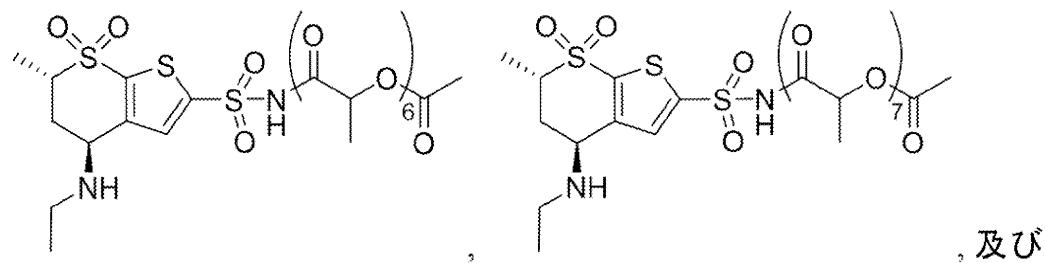
R¹ 5 が水素であり、

x が、1、2、3、4、5、6、7、又は8 から選択される整数である、請求項 19 に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

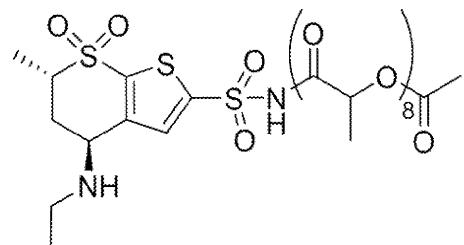
【請求項 23】

前記プロドラッグが、

【化24】



, 及び

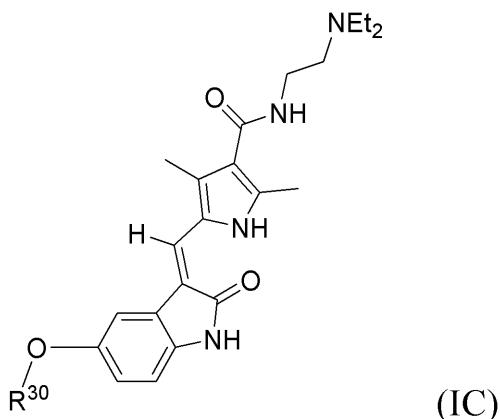


又はそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項19に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項24】

前記プロドラッグが、式(ⅠC)：

【化25】

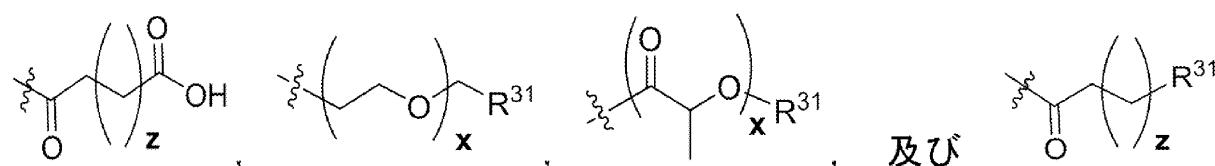


又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項1に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項25】

R^{30} が、

【化26】



, 及び

から選択される、請求項24に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項26】

R^{31} が、水素及びC(O)Aから選択される、請求項24又は25に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

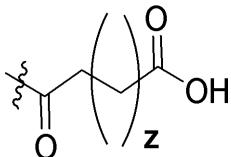
【請求項27】

Aが、アルキル又は水素である、請求項24～26のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 28】

R³が、

【化27】



である、請求項24に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 29】

zが、1、2、3、4、又は5である、請求項24～28のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 30】

PLGA及びPLGA-PEGを含む、請求項1～29のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 31】

前記PLGA/PLGA-PEGの比が約99/1である、請求項30に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 32】

前記PLGA-PEGが、約0.5%～約10%の量で存在する、請求項30又は31に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 33】

前記PLGA-PEGが、PLGA45k-PEG5kである、請求項30～32のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 34】

PLGA、PLA、及びPLGA-PEGを含む、請求項1～29のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 35】

前記PLAが酸でエンドキャップされている、請求項34に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 36】

前記PLAがエステルでエンドキャップされている、請求項34に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 37】

前記少なくとも1つのペレットが、少なくとも4ヶ月の持続薬物送達を提供する、請求項1～36のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 38】

前記界面活性剤がポリビニルアルコールである、請求項1～37のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 39】

前記有機溶媒がアルコールである、請求項1～38のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 40】

前記アルコールがエタノール、プロパノール、及び2-プロパノールから選択される、請求項39に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 41】

前記アルコールがエタノールである、請求項40に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 42】

前記表面処理剤が塩酸、臭化水素酸、及び硫酸から選択される水性酸を含む、請求項1

~ 3 8 のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 4 3】

前記表面処理剤が水性塩基を含む、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 4 4】

前記水性塩基が水酸化物塩基である、請求項 4 3 に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 4 5】

前記水酸化物塩基が水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムから選択される、請求項 4 4 に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 4 6】

前記表面処理剤が水性塩基及び有機溶媒を含む、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 4 7】

前記水性塩基が水酸化物塩基である、請求項 4 6 に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 4 8】

前記有機溶媒がアルコールである、請求項 4 7 に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 4 9】

前記アルコールがエタノールである、請求項 4 8 に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 5 0】

前記表面処理剤がエタノール及び水酸化ナトリウムを含む、請求項 4 6 に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子。

【請求項 5 1】

眼内障、滲出型加齢黄斑変性、萎縮型加齢黄斑変性、及び眼内圧の増加と関係する障害から選択される眼障害の治療を必要とする宿主において前記治療を行うための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の固体凝集生分解性マイクロ粒子を薬学的に許容可能なキャリア中に含む医薬組成物。

【請求項 5 2】

前記眼障害が加齢黄斑変性から選択される、請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

前記固体凝集生分解性マイクロ粒子が硝子体内、角膜実質内、前房内、テノン囊下、網膜下、球後、球周囲、脈絡膜上、脈絡膜下、結膜、結膜下、強膜上、後強膜近傍、角膜周囲及び涙管注射からなる群から選択される送達経路に適する、請求項 5 1 又は 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

前記送達経路が硝子体内である、請求項 5 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 5】

前記送達経路が脈絡膜下である、請求項 5 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 6】

前記送達経路が結膜下である、請求項 5 3 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 9 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 9 6 1】

本発明は、以下の実施形態を包含する。

項 1.

少なくとも 1 つの生分解性ポリマー及び親水性ポリマーに共有結合した少なくとも 1 つの疎水性ポリマーにカプセル化された、治療活性化合物のプロドラッグを含む固体凝集マイクロ粒子であって、前記マイクロ粒子が 10 μm ~ 60 μm の平均直径、及び表面界面活性剤を有し、

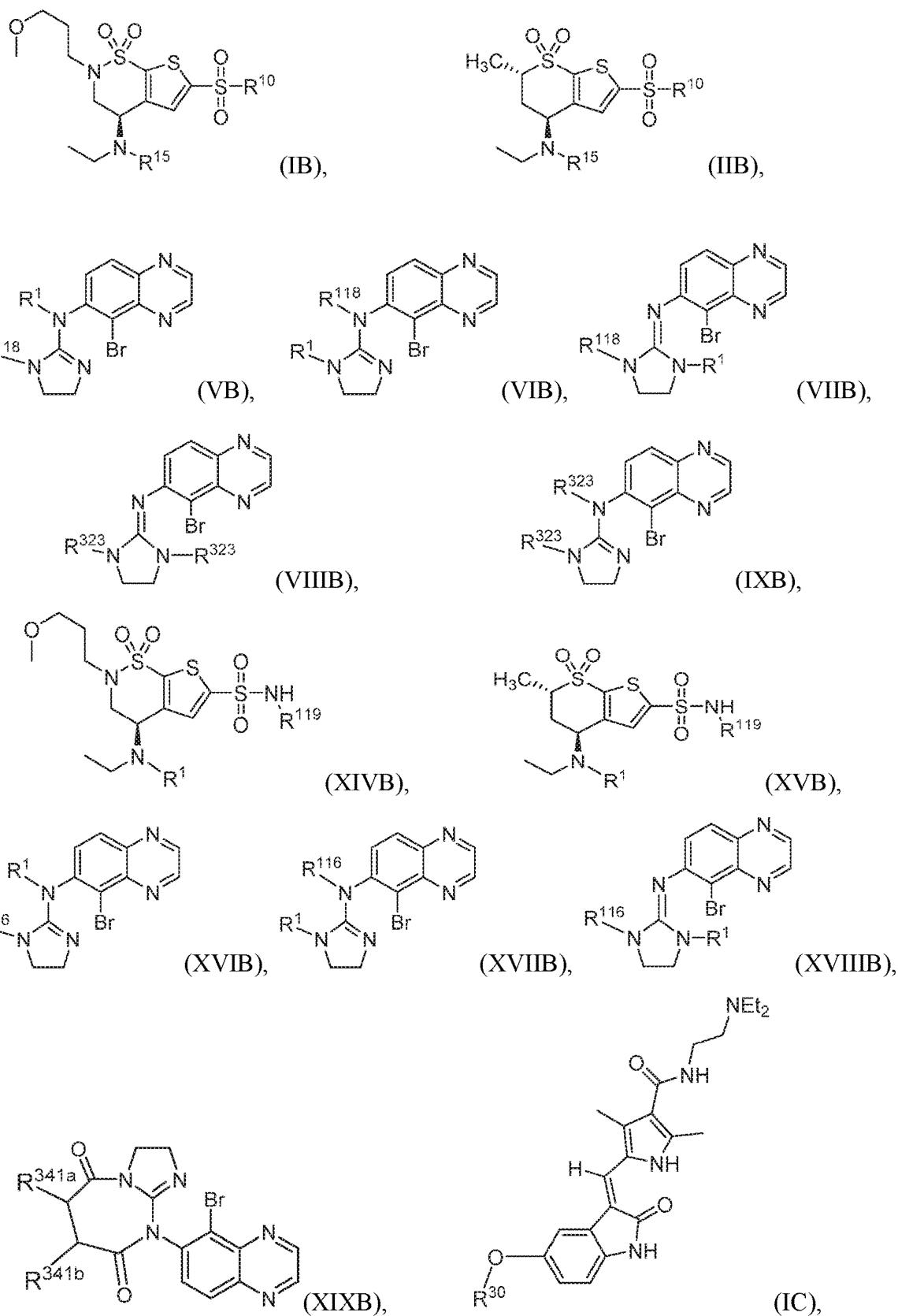
(i) 全体積に対する空所の比率による空隙率が 10 % 未満である固体コアを有し、

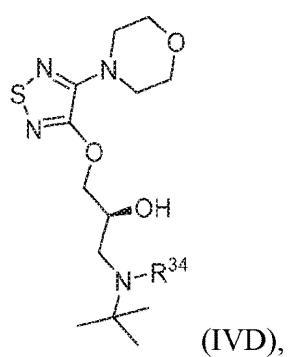
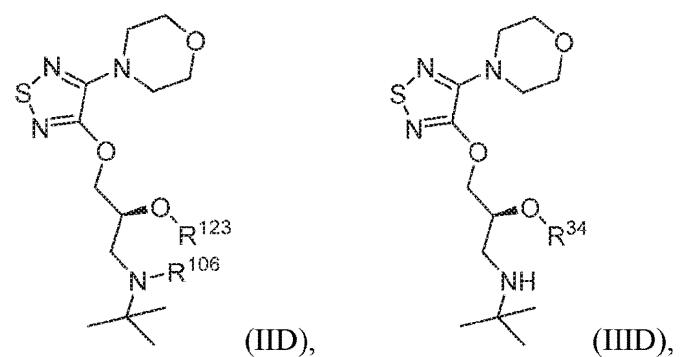
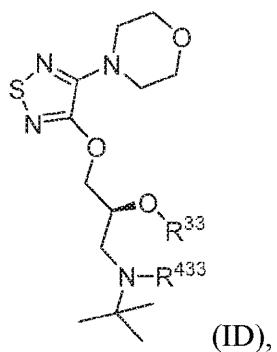
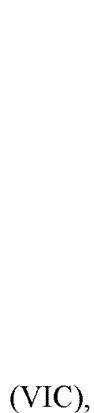
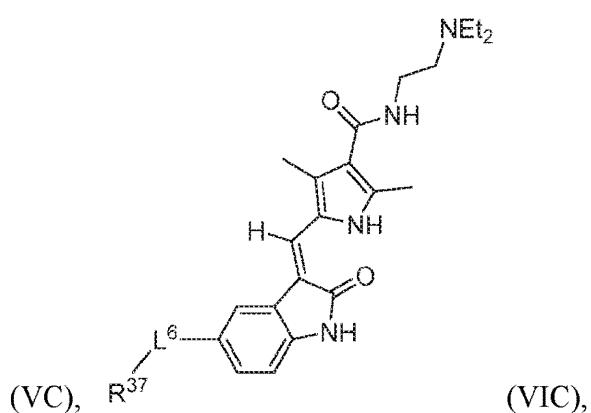
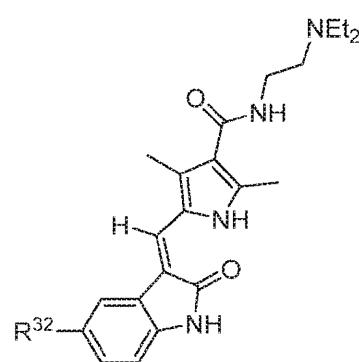
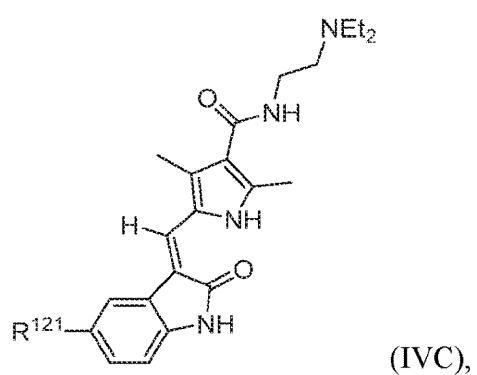
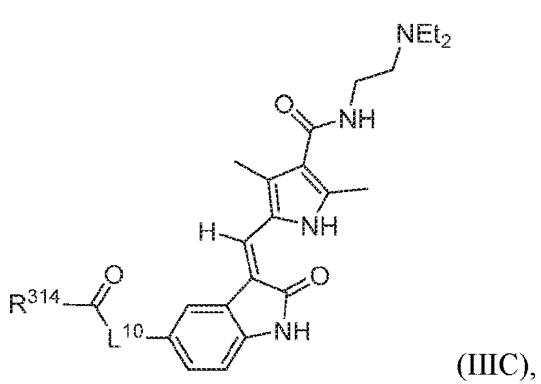
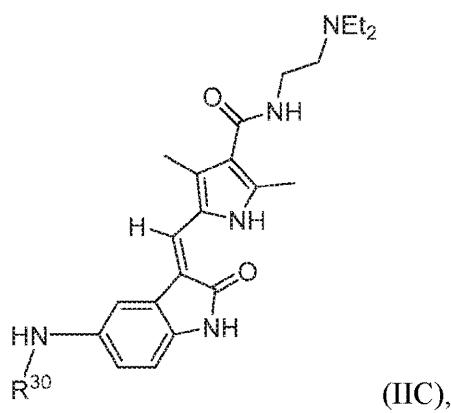
(i i) 約 18 未満の温度の穏やかな条件下で処理して、表面界面活性剤を除去した修飾表面を有し、

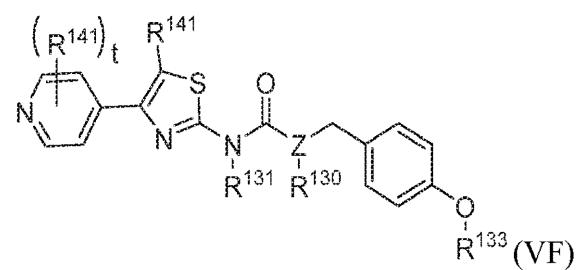
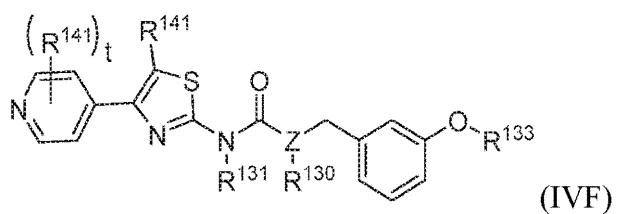
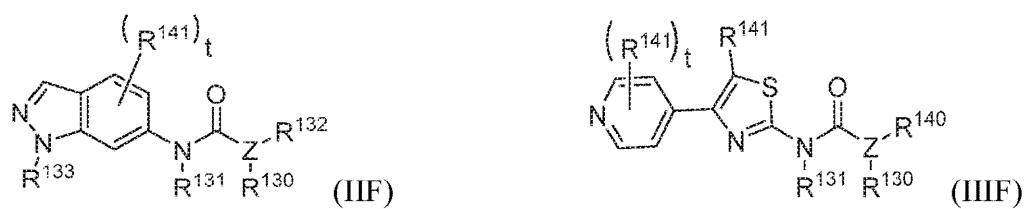
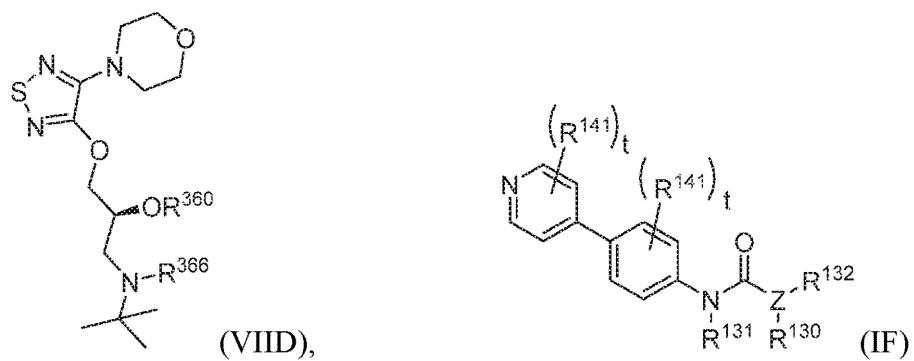
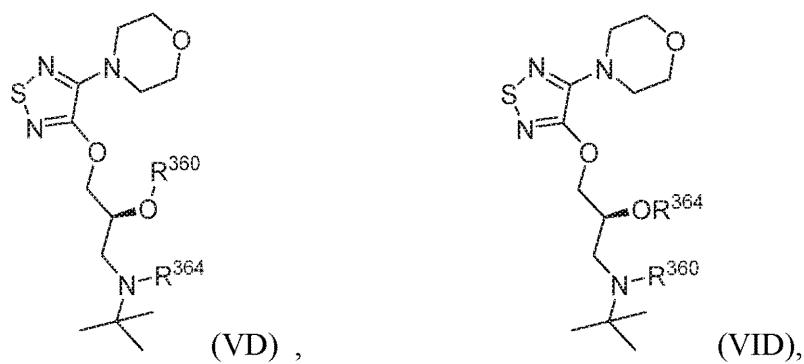
(i i i) in vivo で凝集して、in vivo で少なくとも 3 ヶ月の持続薬物送達が可能な少なくとも 500 μm の少なくとも 1 つのペレットを in vivo で形成することが可能であり、

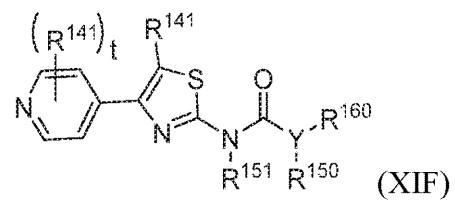
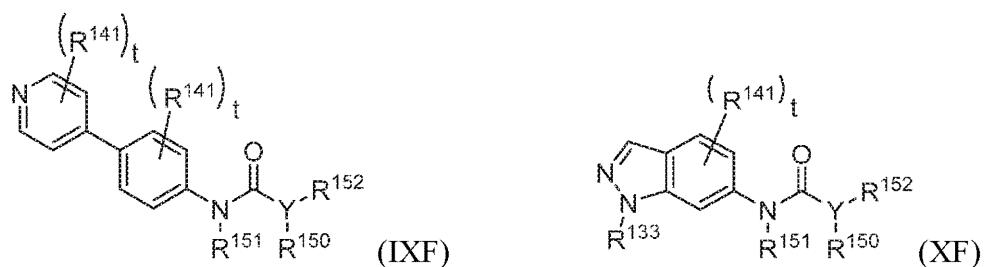
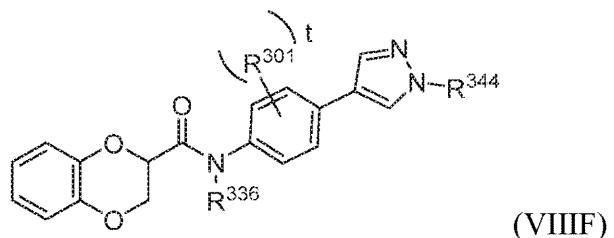
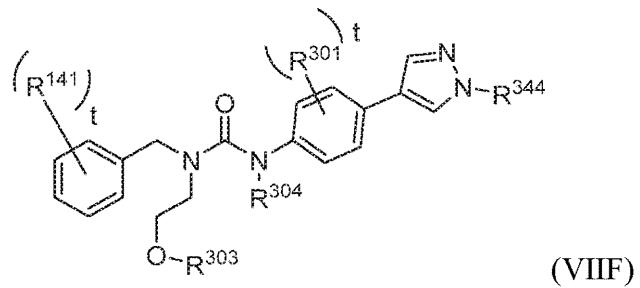
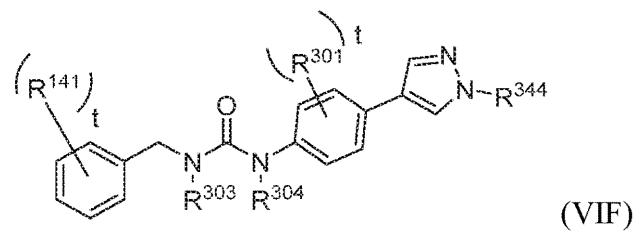
(i v) 前記プロドラッグが、式：

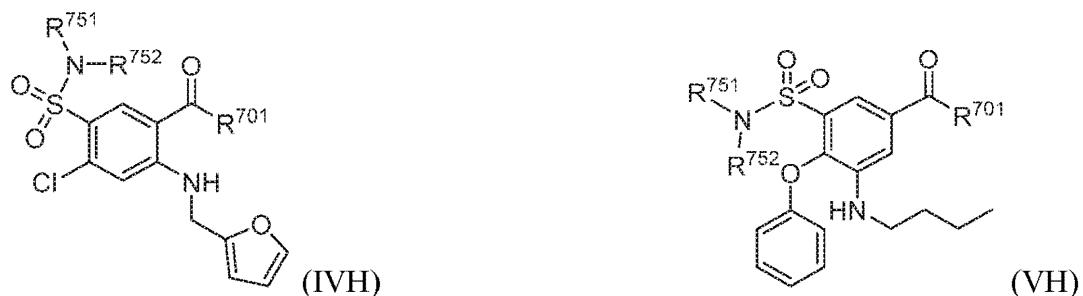
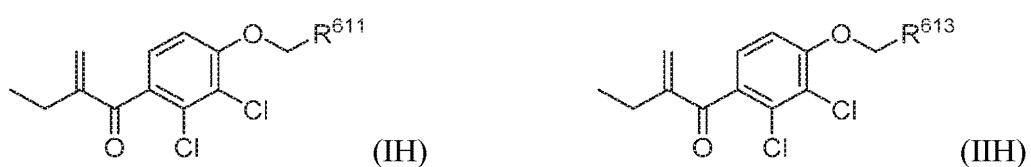
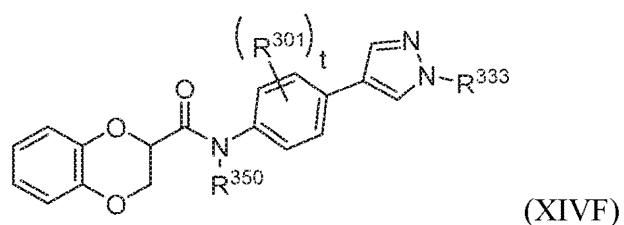
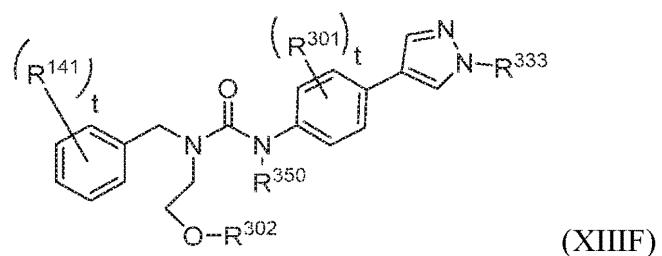
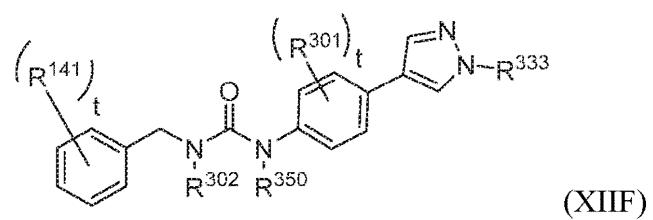
【化 2 7 1】

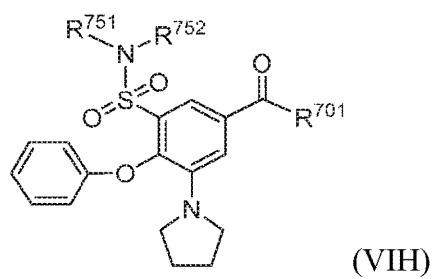




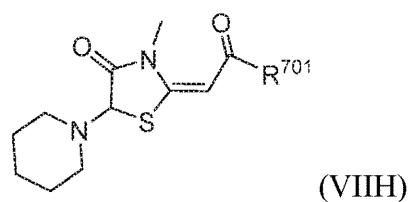




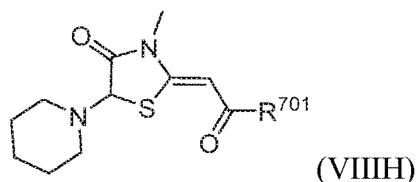




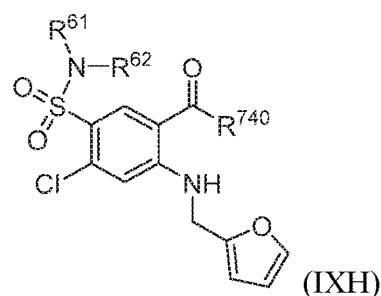
(VIIH)



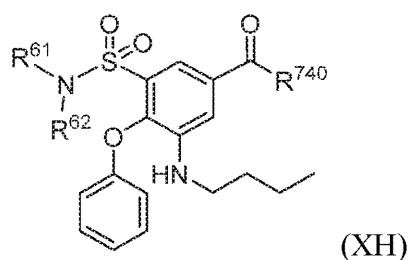
(VIIH)



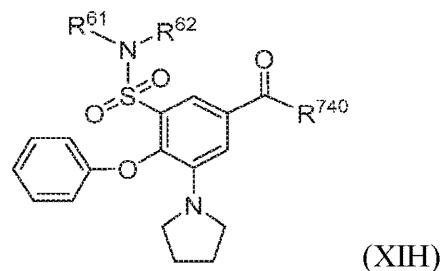
(VIIIH)



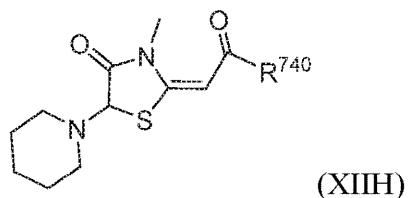
(IXH)



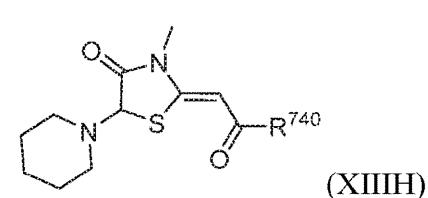
(XH)



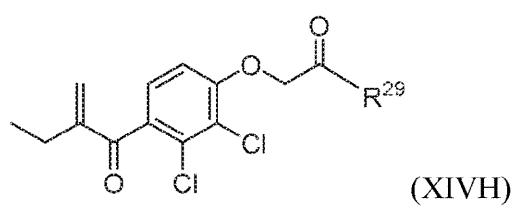
(XIH)



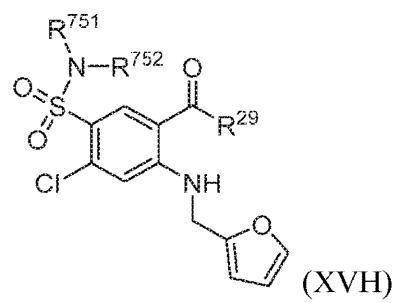
(XIIH)



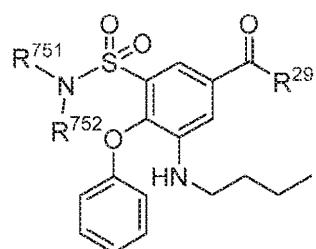
(XIIIH)



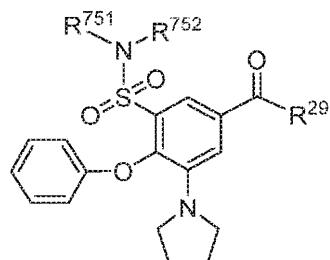
(XIVH)



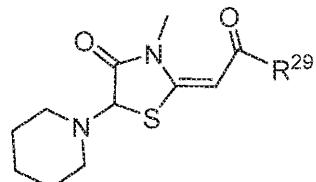
(XVH)



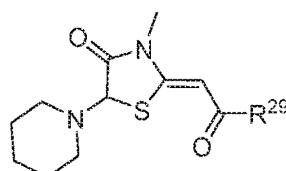
(XVIIH)



(XVIIIH)



(XVIIIH)



(XIXH)

又はそれらの薬学的に許容可能な塩から選択され、

式中、

R¹、R²、及びR³は、-C(O)R⁴、C(O)A、及び水素から選択され、

R⁴は、

(i) -C_{1~0}~C_{3~0}アルキルR⁵、-C_{1~0}~C_{3~0}アルケニルR⁵、-C_{1~0}~C_{3~0}アルキニルR⁵、-C_{1~0}~C_{3~0}アルケニルアルキニルR⁵、-C_{1~0}~C_{3~0}アルキル、-C_{1~0}~C_{3~0}アルケニル、-C_{1~0}~C_{3~0}アルキニル、及び-C_{1~0}~C_{3~0}アルケニルアルキニル、並びに、

(ii) -(CH₂)₈(CH)₂CH₂(CH)₂(CH₂)₄CH₃)、-(CH₂)₃(CHCHCHCH₂)₆CH₃)、-(CH₂)₄(CHCHCHCH₂)₅CH₃)、-(CH₂)₈(CHCHCHCH₂)₃CH₃)、ステアリドン酸、y-リノレン酸、アラキドン酸、ドコサテトラエン酸、パルミトレン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンドイン酸、エルカ酸、ネルボン酸及びミード酸から選択される不飽和脂肪酸

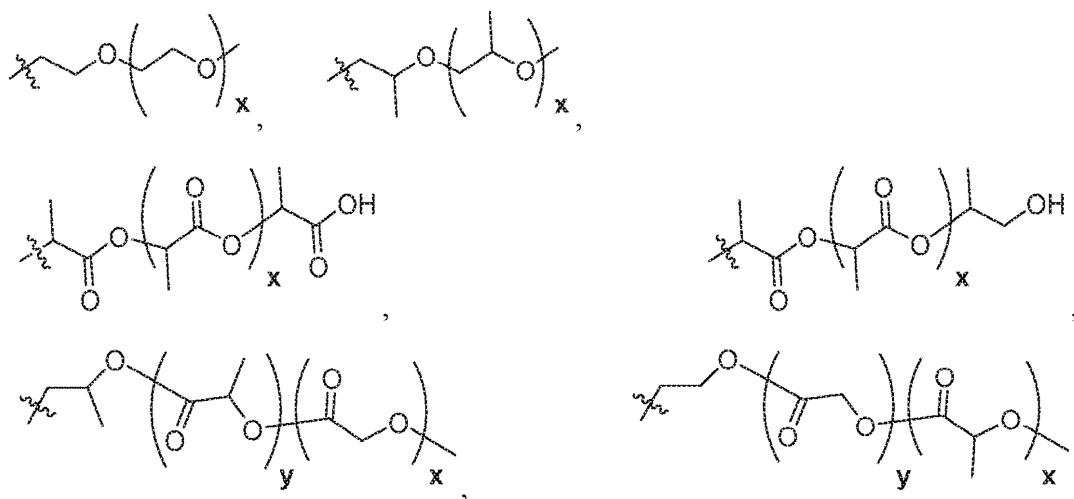
から選択され、

R⁵は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、メルカブト、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、-S(O)₂アルキル、-S(O)アルキル、-P(O)(O)アルキル₂、B(OH)₂、-Si(CH₃)₃、-COOH、-COOアルキル、及び-COONH₂から選択され、

R⁶は、

(i) ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、

【化272】



、ポリグリコール酸、ポリエステル及びポリアミド、

(i i) - $C_{10} \sim C_{30}$ アルキル R^5 、- $C_{10} \sim C_{30}$ アルケニル R^5 、- $C_{10} \sim C_{30}$ アルキニル R^5 、- $C_{10} \sim C_{30}$ アルケニルアルキニル R^5 、- $C_{10} \sim C_{30}$ アルキル、- $C_{10} \sim C_{30}$ アルケニル、- $C_{10} \sim C_{30}$ アルキニル、及び- $C_{10} \sim C_{30}$ アルケニルアルキニル、

(i i i) - $(CH_2)_8(CH_2)_2CH_2(CH_2)_2(CH_2)_4CH_3$ 、- $(CH_2)_3(CH_2CH_2)_6CH_3$ 、- $(CH_2)_4(CH_2CH_2)_5CH_3$ 、- $(CH_2)_8(CH_2CH_2)_3CH_3$ 、ステアリドン酸、y-リノレン酸、アラキドン酸、ドコサテトラエン酸、パルミトレン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンドイン酸、エルカ酸、ネルボン酸及びミード酸から選択される不飽和脂肪酸残基、並びに、

(i v) アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキル、

から選択され、

R^7 及び R^8 は、- $C(O)R^4$ 、- $C(O)A$ 、水素、及び R^{50} から独立して選択され、

 R^{10} は、

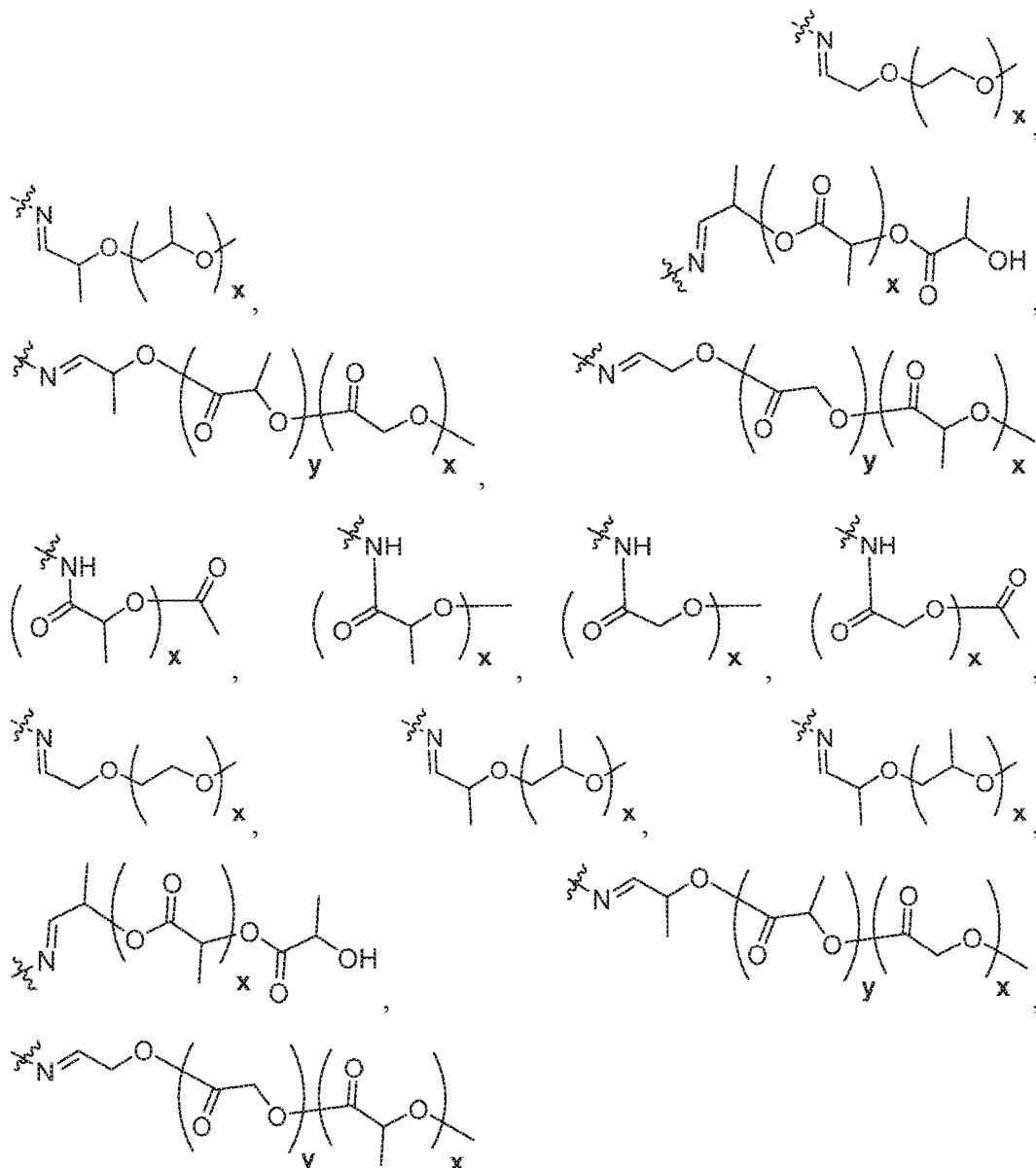
(i) $N = C_4 \sim C_{30}$ アルケニル R^5 、- $N = C_4 \sim C_{30}$ アルキニル R^5 、- $N = C_4 \sim C_{30}$ アルケニルアルキニル R^5 、- $N = C_1 \sim C_{30}$ アルキル R^5 、- $N = C_4 \sim C_{30}$ アルキニル、- $N = C_4 \sim C_{30}$ アルキニル、- $N = C_4 \sim C_{30}$ アルケニルアルキニル、- $N = C_1 \sim C_{30}$ アルキル、- $N = CH - C_3 \sim C_{30}$ アルケニル R^5 、- $N = CH - C_3 \sim C_{30}$ アルキニル R^5 、- $N = C_1 \sim C_{30}$ アルキル R^5 、- $N = CH - C_3 \sim C_{30}$ アルケニルアルキニル、- $N = CH - C_3 \sim C_{30}$ アルキニル、- $N = CH - C_3 \sim C_{30}$ アルケニルアルキニル、- $N = C_1 \sim C_{30}$ アルキル、- $NHC_3 \sim C_{30}$ アルケニル R^5 、- $NH - C_3 \sim C_{30}$ アルキニル R^5 、- $NH - C_5 \sim C_{30}$ アルケニルアルキニル R^5 、- $NHC_0 \sim C_{30}$ アルキニル R^5 、- $NHC_3 \sim C_{30}$ アルケニル R^{16} 、- $NH - C_3 \sim C_{30}$ アルキニル R^{16} 、- $NH - C_5 \sim C_{30}$ アルケニルアルキニル R^{16} 、及び- $NHC_0 \sim C_{30}$ アルキニル R^{16} 、

(i i) - $N = CH(CH_2)_7(CH_2)_2CH_2(CH_2)_2(CH_2)_4CH_3$ 、- $NHCH_2(CH_2)_7(CH_2)_2CH_2(CH_2)_2(CH_2)_4CH_3$ 、- $NH(CO)(CH_2)_7(CH_2)_2CH_2(CH_2)_2(CH_2)_4CH_3$ 、- $N = CH(CH_2)_2(CH_2CH_2)_6CH_3$ 、- $NH(CH_2)_3(CH_2CH_2)_6CH_3$ 、- $NHC(O)(CH_2)_2(CH_2CH_2)_6CH_3$ 、- $N = CH(CH_2)_3(CH_2CH_2)_5CH_3$ 、- $NH(CH_2)_4(CH_2CH_2)_5CH_3$ 、- $NHC(O)$

$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC(O)(CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、ステアリドン酸、 γ -リノレン酸、アラキドン酸、ドコサテトラエン酸、パルミトレイン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンドイン酸、エルカ酸、ネルポン酸及びミード酸から選択される、イミン-、アミン-又はアミド-連結不飽和脂肪酸、

(i i i) イミン-、アミン-又はアミド-連結ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、

【化273】

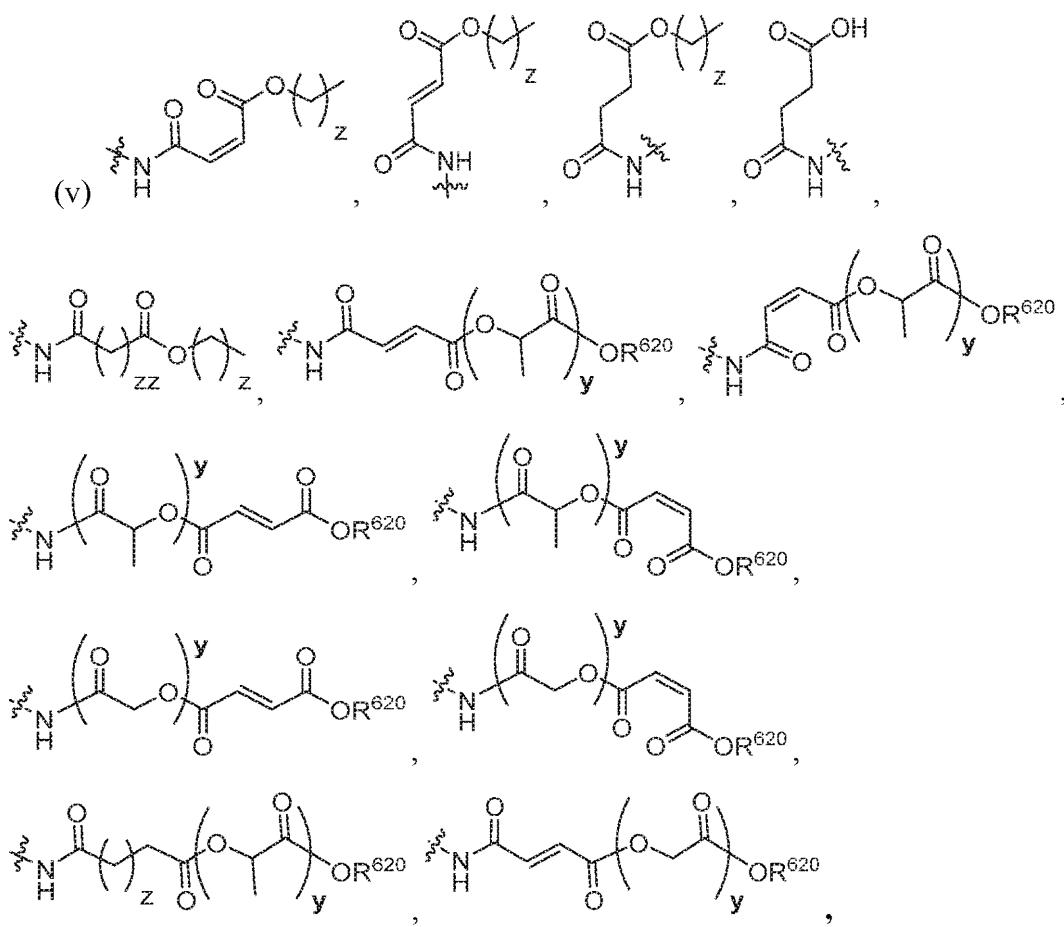


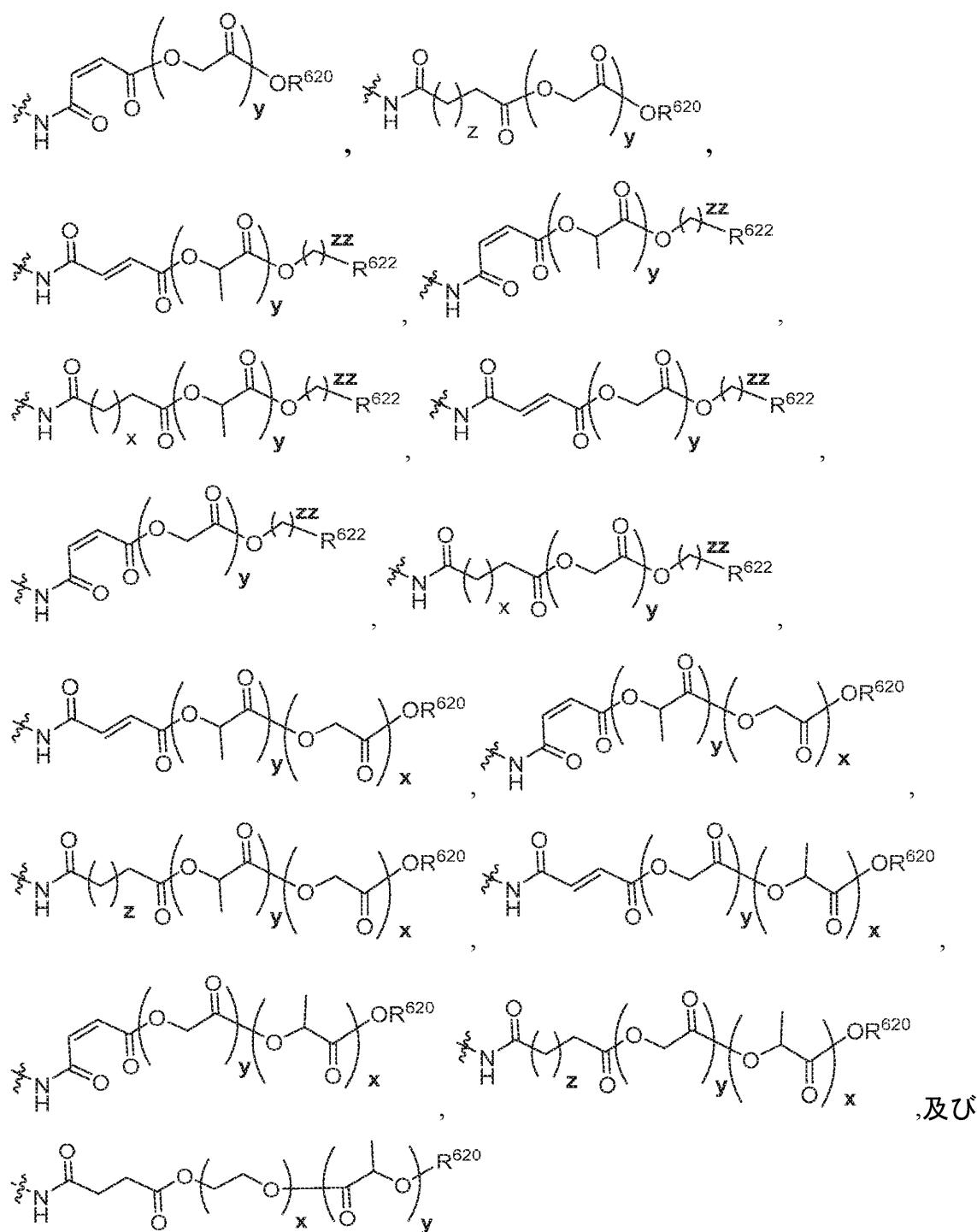
、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミド、

(iv) $-\text{NHC(O)C}_{1-20}\text{アルキル}$ 、 $-\text{NHC(O)C}_{1-20}\text{アルケニル}$ 、 $-\text{NHC(O)C}_{1-20}\text{アルキニル}$ 、 $-\text{NHC(O)(アルキル鎖上に少なくとも1つのR}^5\text{置換基を有するC}_{1-20}\text{アルキル}$)、 $-\text{NHC(O)(アルケニル鎖上に少なくとも1つのR}^5\text{置換基を有するC}_{1-20}\text{アルケニル}$)、 $-\text{NHC(O)(アルキニル鎖上に少なくとも1つのR}^5\text{置換基を有するC}_{1-20}\text{アルキニル}$)、 $-\text{NH(乳酸)}_{2-20}\text{C(O)C}_{1-20}\text{アルキル}$ 、 $-\text{NH(乳酸)}_{2-10}\text{C(O)C}_{1-20}\text{アルキル}$ 、 $-\text{NH(乳酸)}_{4-20}\text{C(O)C}_{1-20}\text{アルキル}$ 、 $-\text{NH(乳酸)}_{2-20}\text{C(O)C}_{1-10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{NH(乳酸)}_{2-20}\text{C(O)C}_{4-10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{NH}$

(乳酸)_{2~20} C(O)OH、-NH(乳酸)_{2~10} C(O)OH、-NH(乳酸)_{4~10}
C(O)OH、-NH(乳酸)_{2~10} C(O)OH、-NH(乳酸)_{4~10}
C(O)OH、-NH(ラクチド-コ-グリコリド)_{2~10} C(O)C_{1~20} アルキ
ル、-NH(ラクチド-コ-グリコリド)_{4~10} C(O)C_{1~20} アルキル、-NH
(ラクチド-コ-グリコリド)_{2~10} C(O)C_{1~10} アルキル、-NH(ラクチド
-コ-グリコリド)_{2~10} C(O)C_{4~20} アルキル、-NH(グリコール酸)_{2~10}
C(O)C_{1~10} アルキル、-NH(グリコール酸)_{4~10} C(O)C_{1~10}
アルキル、-NH(乳酸)_{4~10} C(O)C_{1~10} アルキル、-NH(乳酸)_{2~10}
C(O)C_{1~10} アルキル、NH(乳酸)_{2~10} C(O)C_{4~10} アルキル、-
NH(乳酸)_{2~10} C(O)C_{4~10} アルキル、及び-NH(乳酸)_{2~10} C(O)
C_{4~10} アルキル、

（ v ）
【 化 2 7 4 】





、並びに、

(v i) NH₂、

から選択され、ここでR^{1~5}はR^{1~6}であり、

R^{1~5}はR^{1~6}及びR^{1~7}から選択され、

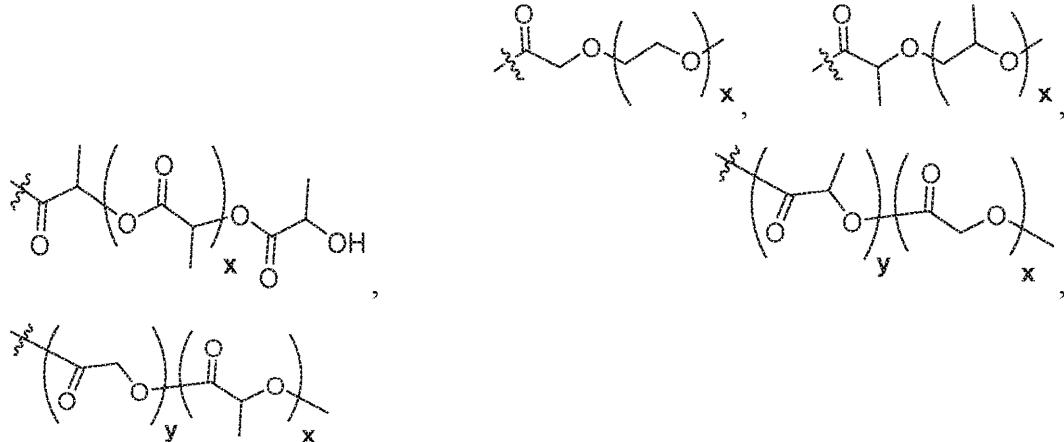
R^{1~6}は、

(i) -C(O)C₃~C₃₀アルキルR⁵、-C(O)C₃~C₃₀アルケニルR⁵、-C(O)C₃~C₃₀アルキニルR⁵、-C(O)C₃~C₃₀アルケニルアルキニルR⁵、-C(O)C₃~C₃₀アルキル、-C(O)C₃~C₃₀アルケニル、-C(O)C₃~C₃₀アルキニル、及び-C(O)C₃~C₃₀アルケニルアルキニル、
 (ii) -C(O)(CH₂)₇(CH)₂CH₂(CH)₂(CH₂)₄CH₃)、-C(O)(CH₂)₂(CH₂CH₂CH₂)₆CH₃)、-C(O)(CH₂)₃(CH₂CH₂CH₂)₅CH₃)、-C(O)(CH₂)₇(CH₂CH₂CH₂)₃CH₃)、y-

リノレン酸、アラキドン酸、ドコサテトラエン酸、パルミトレン酸、バクセン酸、パウリリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンドイン酸、エルカ酸、ネルボン酸及びミード酸から選択される不飽和脂肪酸残基、並びに、

(i i i) ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、

【化 2 7 5 】



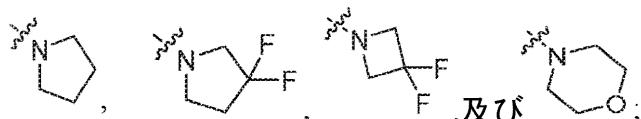
、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミド

から選択され、

R¹~7 は、H 及び -C(O)A から選択され、

R^2_3 、 R^2_4 及び R^2_5 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシリ、シアノ、メルカブト、ニトロ、アミノ、アリール、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、-S(O)₂アルキル、-S(O)アルキル、-P(O)(Oアルキル)₂、B(OH)₂、-Si(CH₃)₃、-COOH、-COOアルキル、-CONH₂、

【化 2 7 6 】

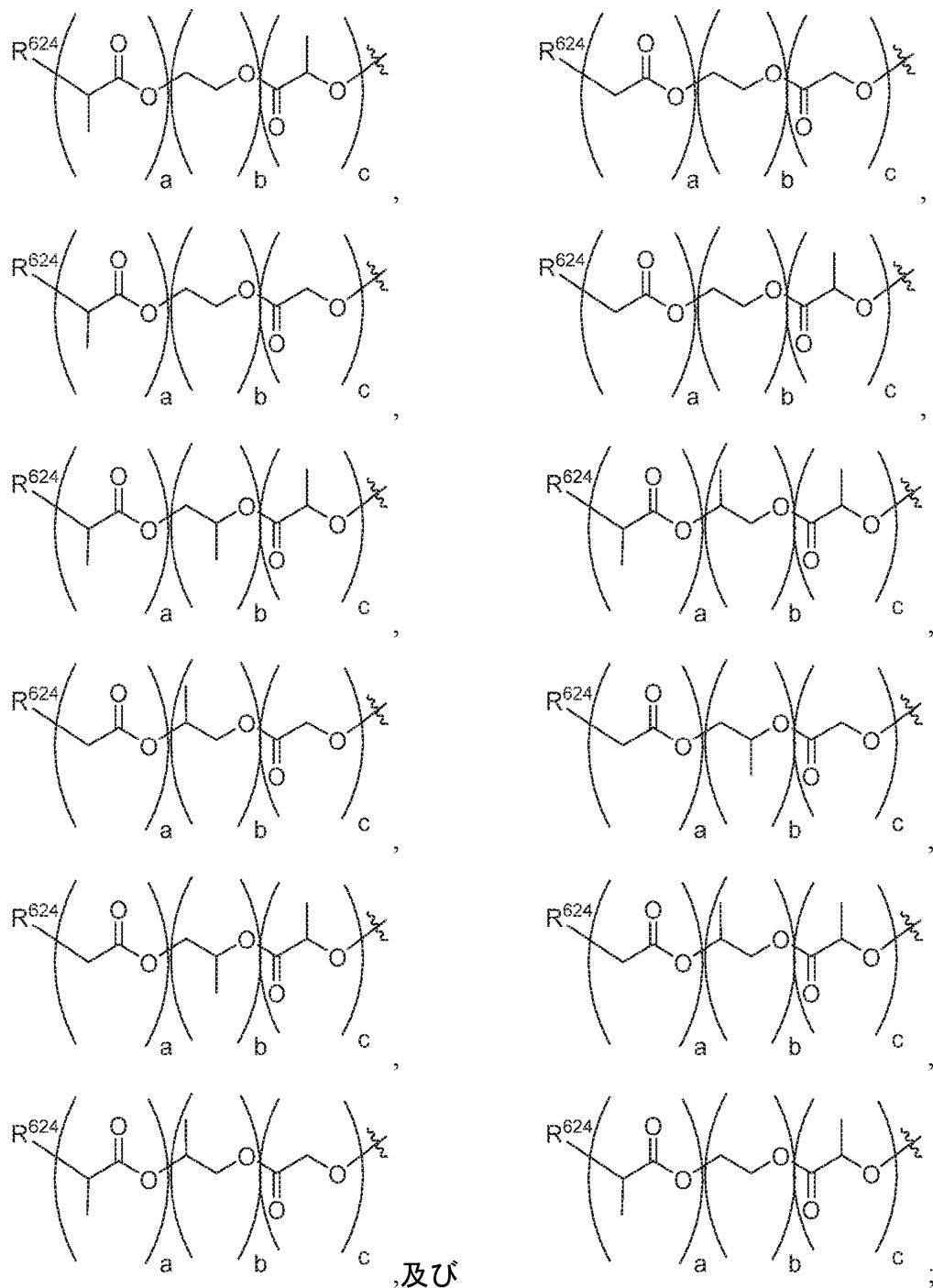


から独立して選択され、

R^{2-6} は、 H 、 $C(O)A$ 、 $-C_0 \sim C_{10}$ アルキル R^5 、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル R^5 、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルキニル R^5 、 $-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 及び $-C_2 \sim C_{10}$ アルキニルから選択され、

R 2 9 は、

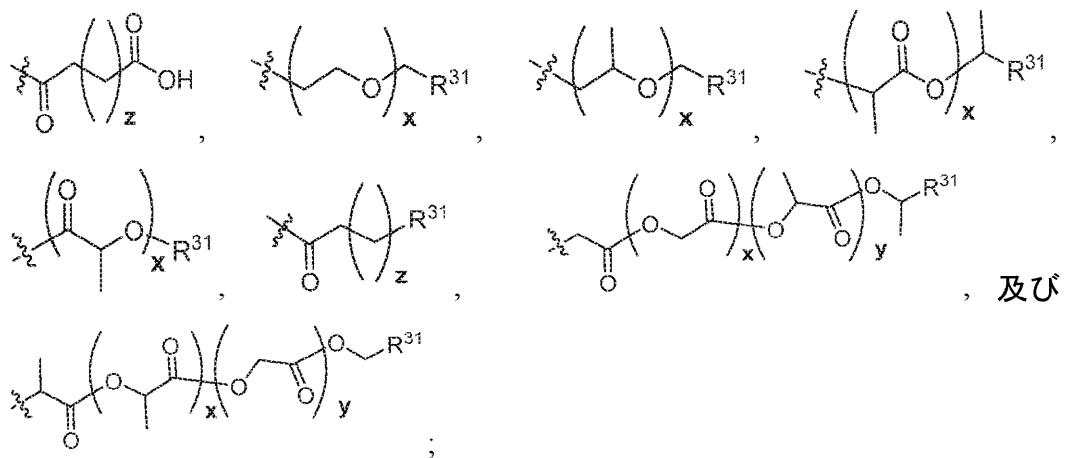
【化 2 7 7】

から選択され、 $R^{3,0}$ は、

(i) ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミド、

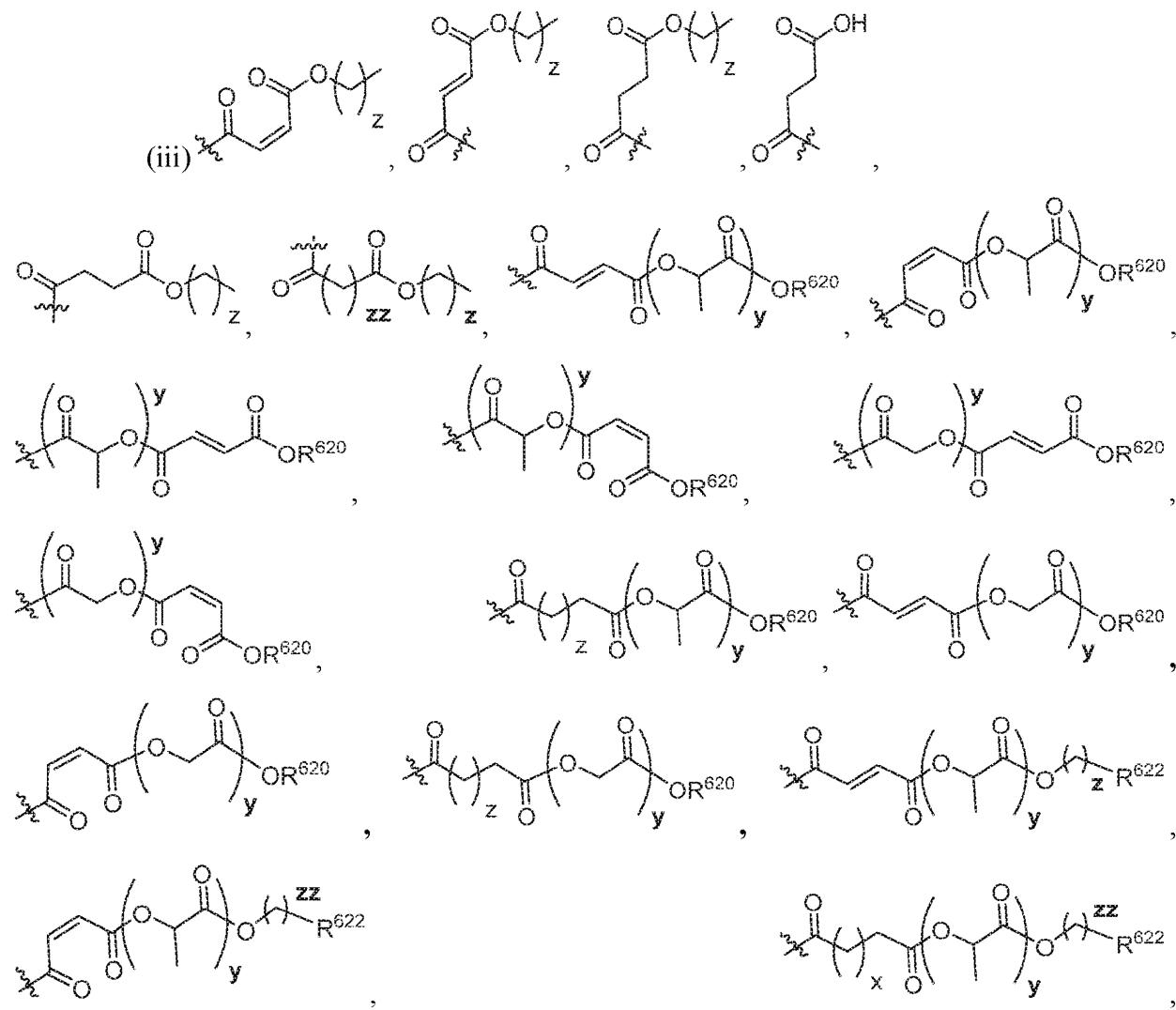
(i i)

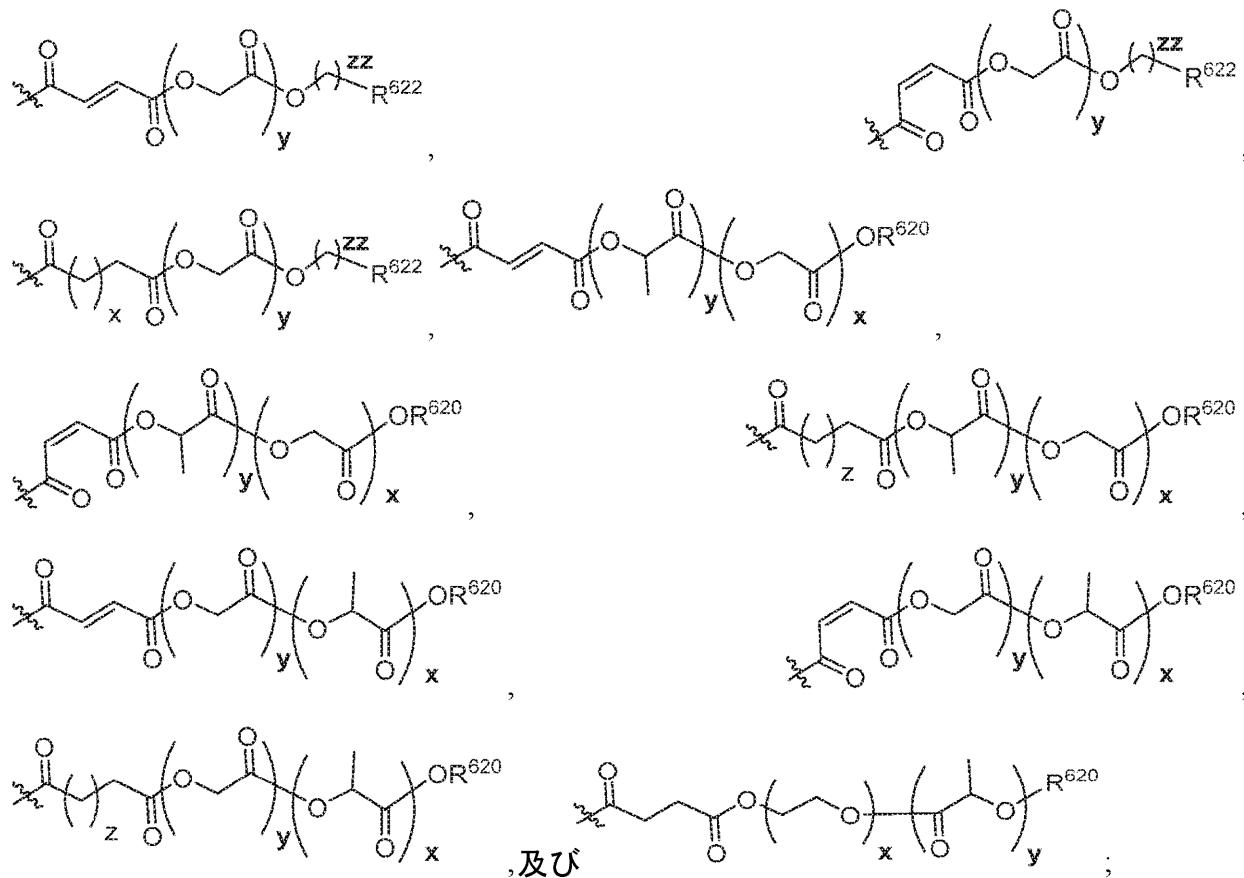
【化278】



(i i i)

【化279】

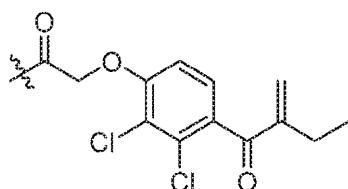




R³1 は、水素、A、-C₂O₂H、-C(O)A、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、ヒドロキシ、又はポリエチレングリコールであり、

R³1^a は、水素、-C(O)アルキル、アリール、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリエチレングリコール、ステアロイル、又は、

【化280】



であり、

R³1^b は、水素、アリール、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、又はポリエチレングリコールであり、

R³2 は、R³5、R¹2¹、アルキル、アルキルオキシ、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミドから選択され、ここで、R³5 及び R¹2¹ 以外の R³2 はそれぞれ少なくとも 1 つの L⁴-R¹2¹ で置換され、

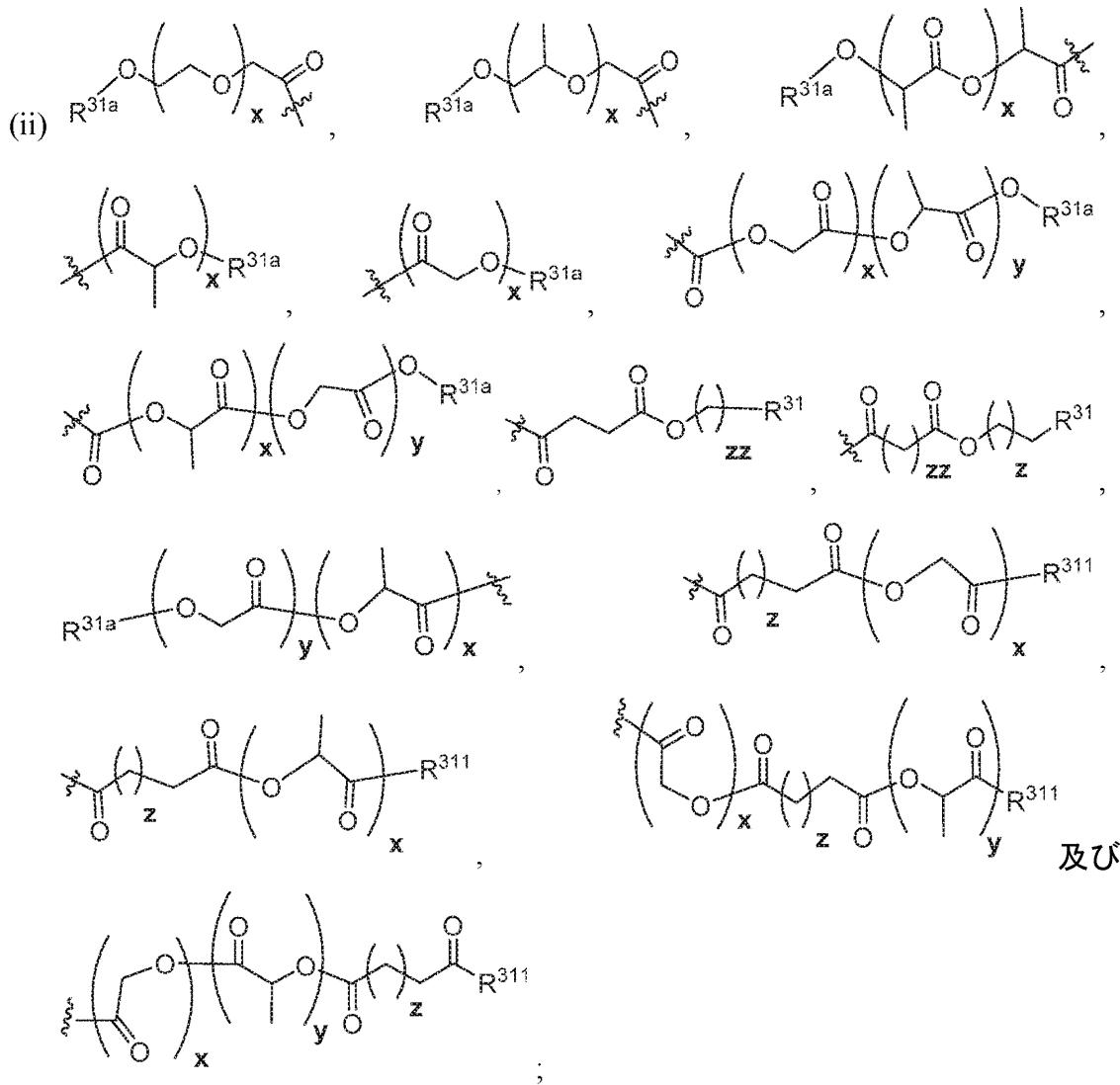
R³3 は、

(i) カルボニル連結ポリエチレングリコール、カルボニル連結ポリプロピレングリ

コール、カルボニル連結ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミド、

(i i)

【化 281】



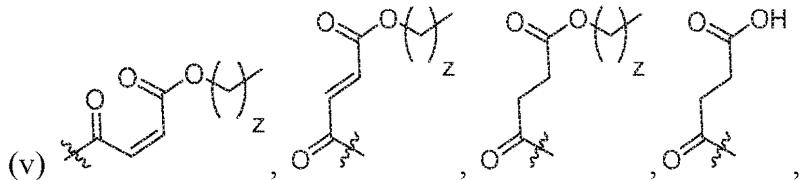
(i i i) - C (O) C_{1~3} アルキル、- C (O) C_{1~3} アルケニル、
 - C (O) C_{1~3} アルキニル、アルキル鎖上に少なくとも 1 つの R⁵ 置換基を有する - C (O) C_{1~3} アルキル、アルケニル鎖上に少なくとも 1 つの R⁵ 置換基を有する - C (O) C_{1~3} アルケニル、及びアルキニル鎖上に少なくとも 1 つの R⁵ 置換基を有する - C (O) C_{1~3} アルキニル、

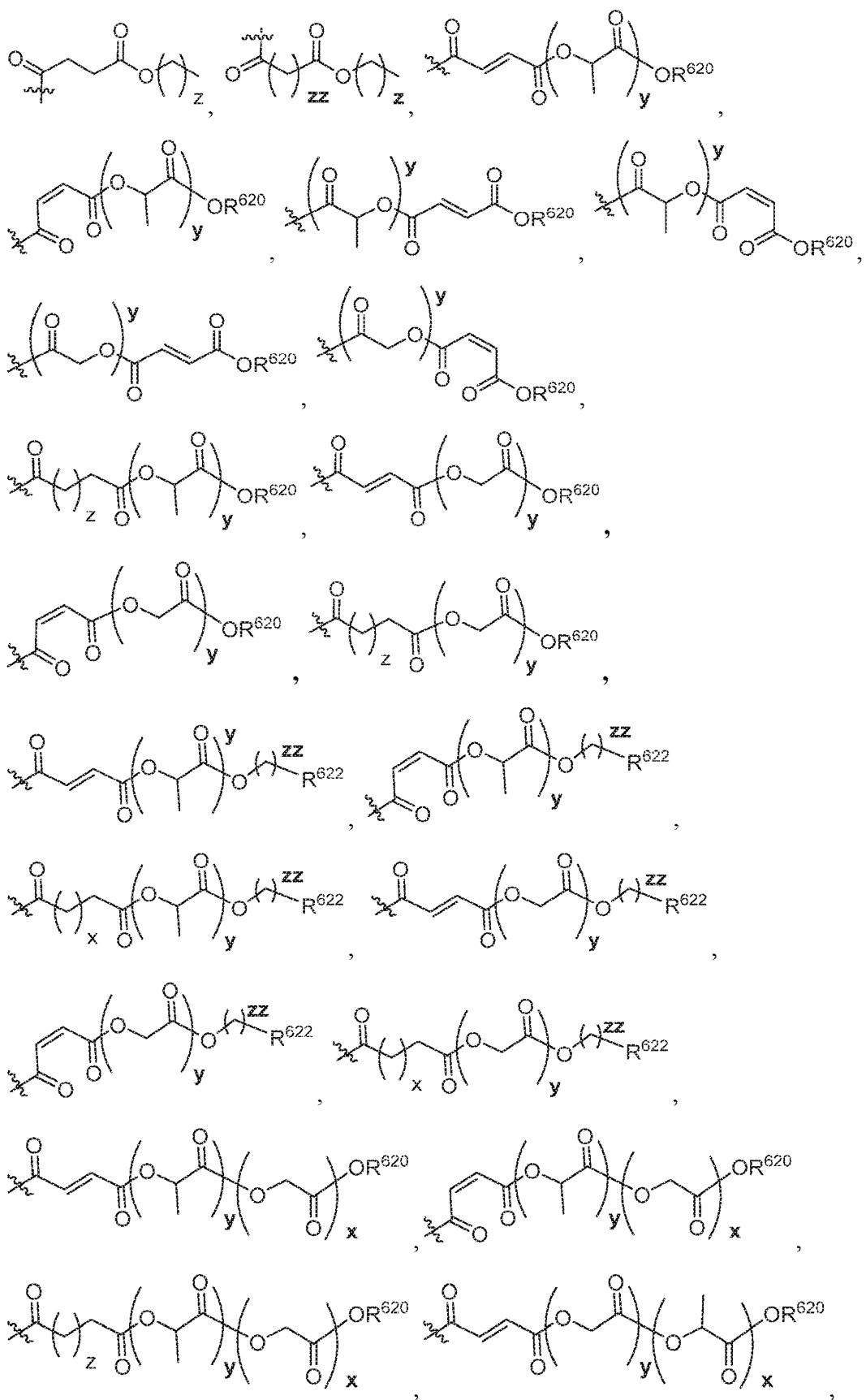
(i v) - (乳酸)_{1~2} C (O) C_{1~3} アルキル、- (乳酸)_{1~1} C (O) C_{1~3} アルキル、- (乳酸)_{4~2} C (O) C_{1~3} アルキル、- (乳酸)_{1~2} C (O) C_{4~1} アルキル、
 - (乳酸)_{1~2} C (O) OH、- (乳酸)_{1~1} C (O) OH、- (乳酸)_{4~2} C (O) OH、
 - (乳酸)_{1~1} C (O) OH、- (乳酸)_{4~1} C (O) OH、- (ラクチド-コ-グリコリド)_{1~1} C (O) C_{1~2} アルキル、- (ラクチド-コ-グリコリド)_{4~1} C (O) C_{1~2} アルキル、
 - (ラクチド-コ-グリコリド)_{1~1} C (O) C_{1~2} アルキル、- (ラクチド-コ-グリコリド)_{4~1} C (O) C_{4~2} アルキル、- (グリコール酸)_{1~1} C (O) C_{1~1} アルキル、
 - (グリコール酸)_{4~1} C (O) C_{1~1} アルキル、- (乳酸)_{4~1} C (O) C_{1~1} アルキル、- (乳酸)_{1~1} C (O) C_{4~1} アルキル、及

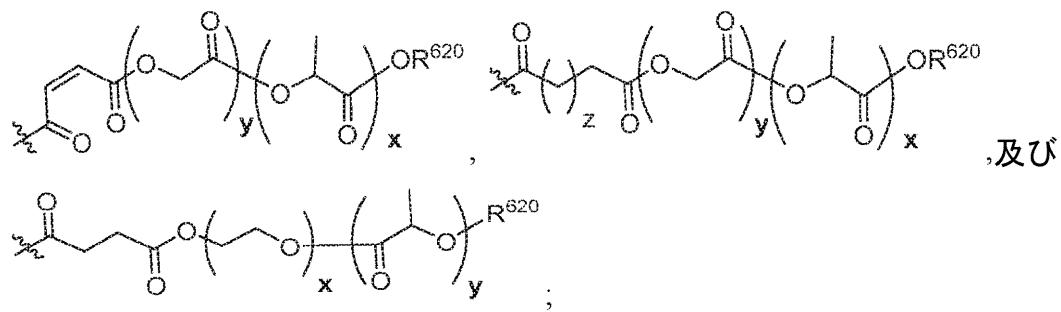
並びに、

(v)

【化 2 8 2】



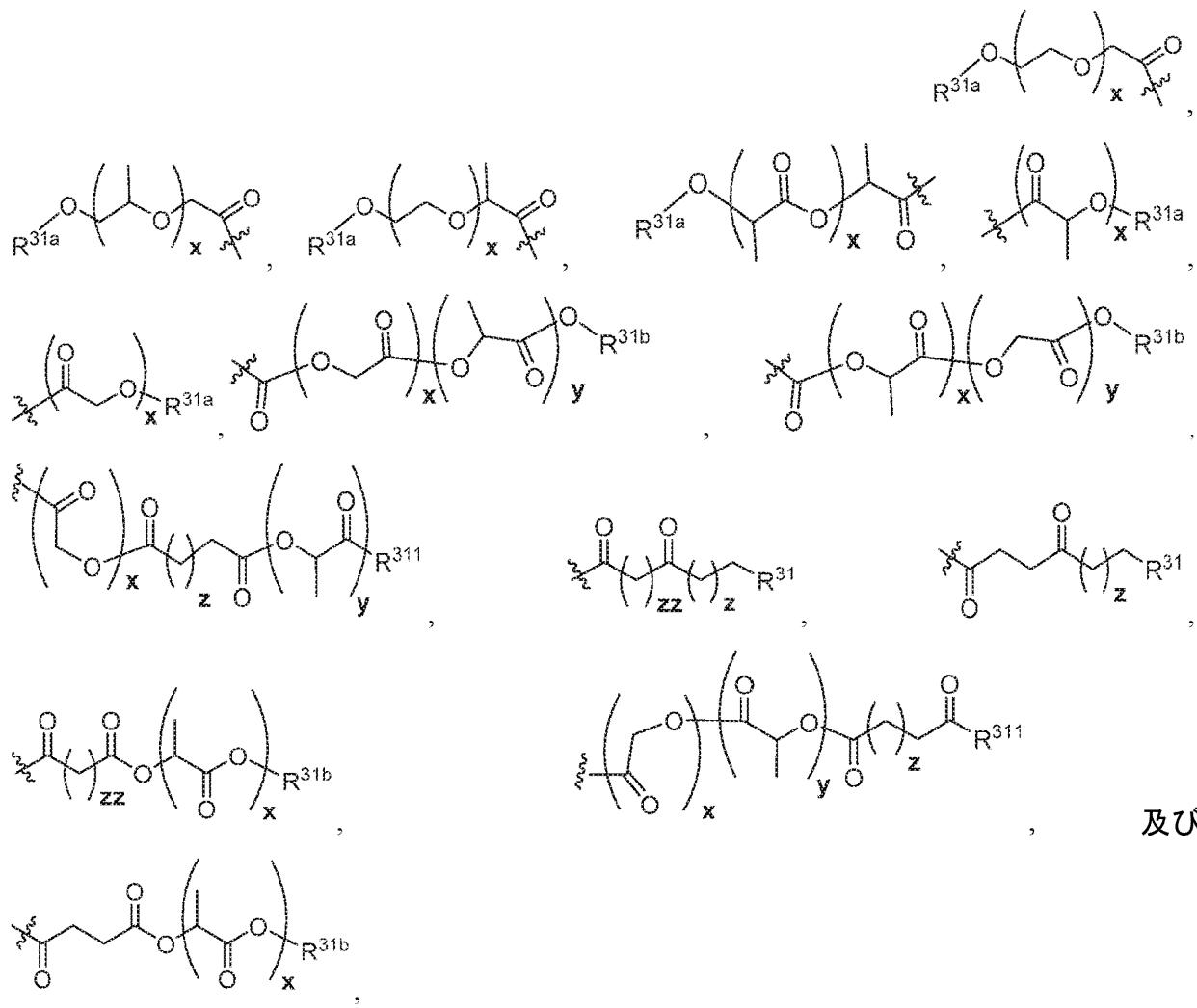




から選択され、

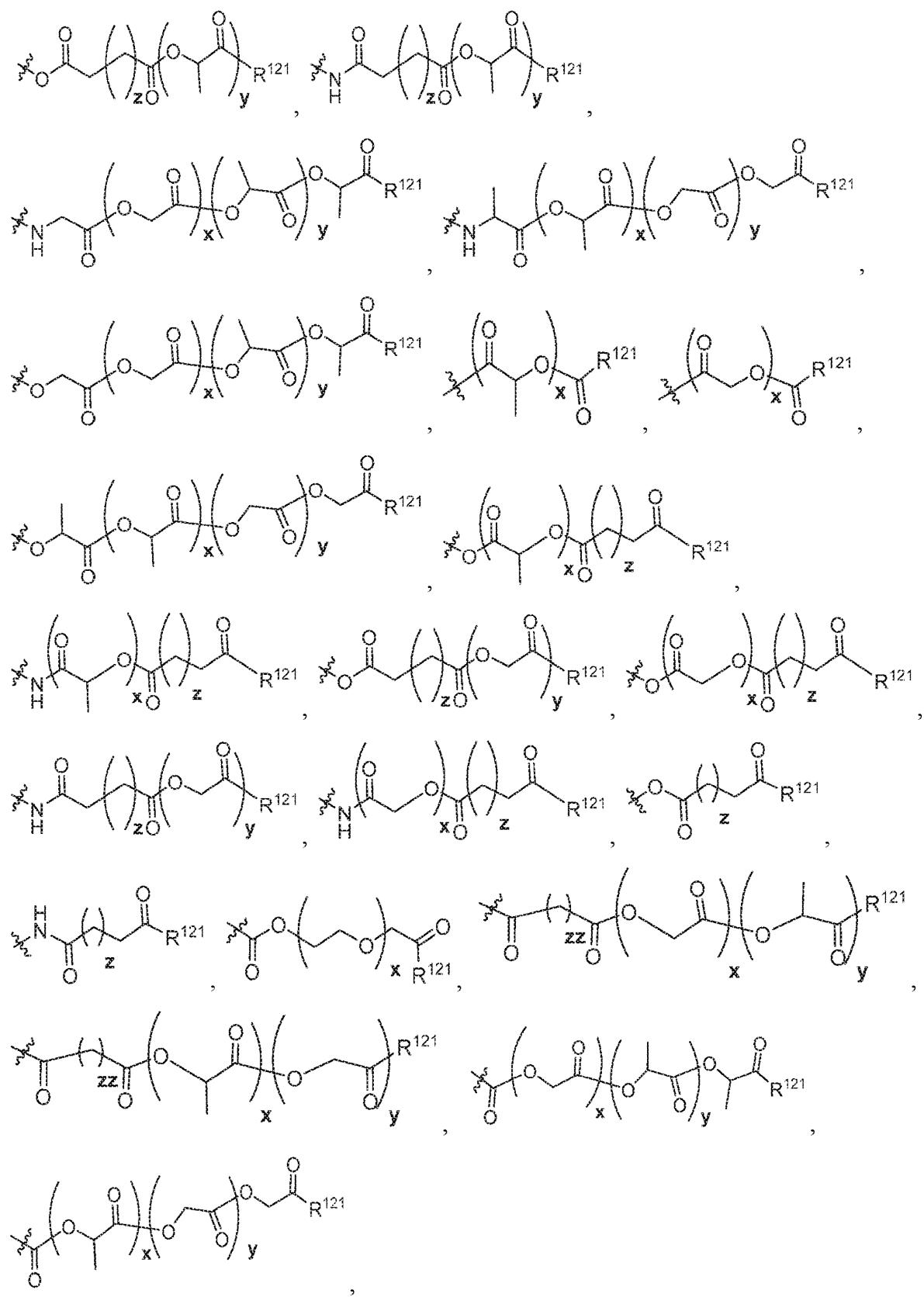
R³ R⁴ は、R³ R¹、カルボニル連結ポリエチレングリコール、カルボニル連結ポリプロピレングリコール、カルボニル連結ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、及びポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、ポリアミド、

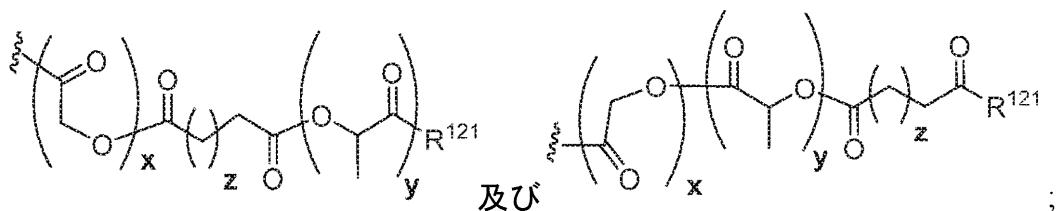
【化 2 8 3】



から選択され、ここで、 $R^{3\ 8\ 1}$ 以外の $R^{3\ 4}$ はそれぞれ少なくとも1つの $L^{4\ -\ R^{1\ 2}}$
 1 で置換され、
 $R^{3\ 5}$ は、

【化 2 8 4】



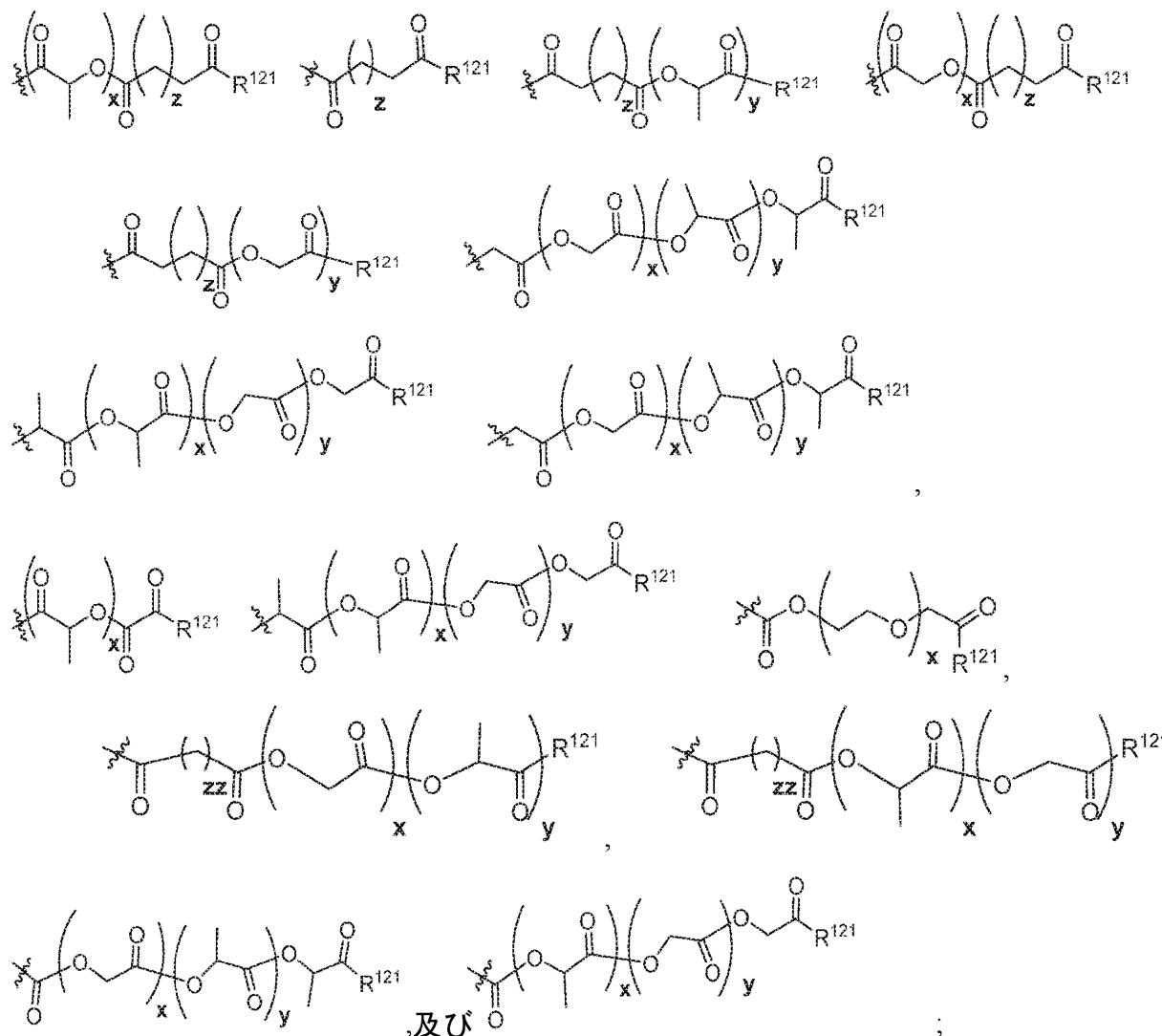


から選択され、

R^{3-7} は、 R^{1-2-1} 、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミドから選択され、ここで、 R^{3-8} 及び R^{1-2-1} 以外の R^{3-7} はそれぞれ少なくとも 1 つの $L^6 - R^{1-2-1}$ で置換され、

R^{3-8} は、

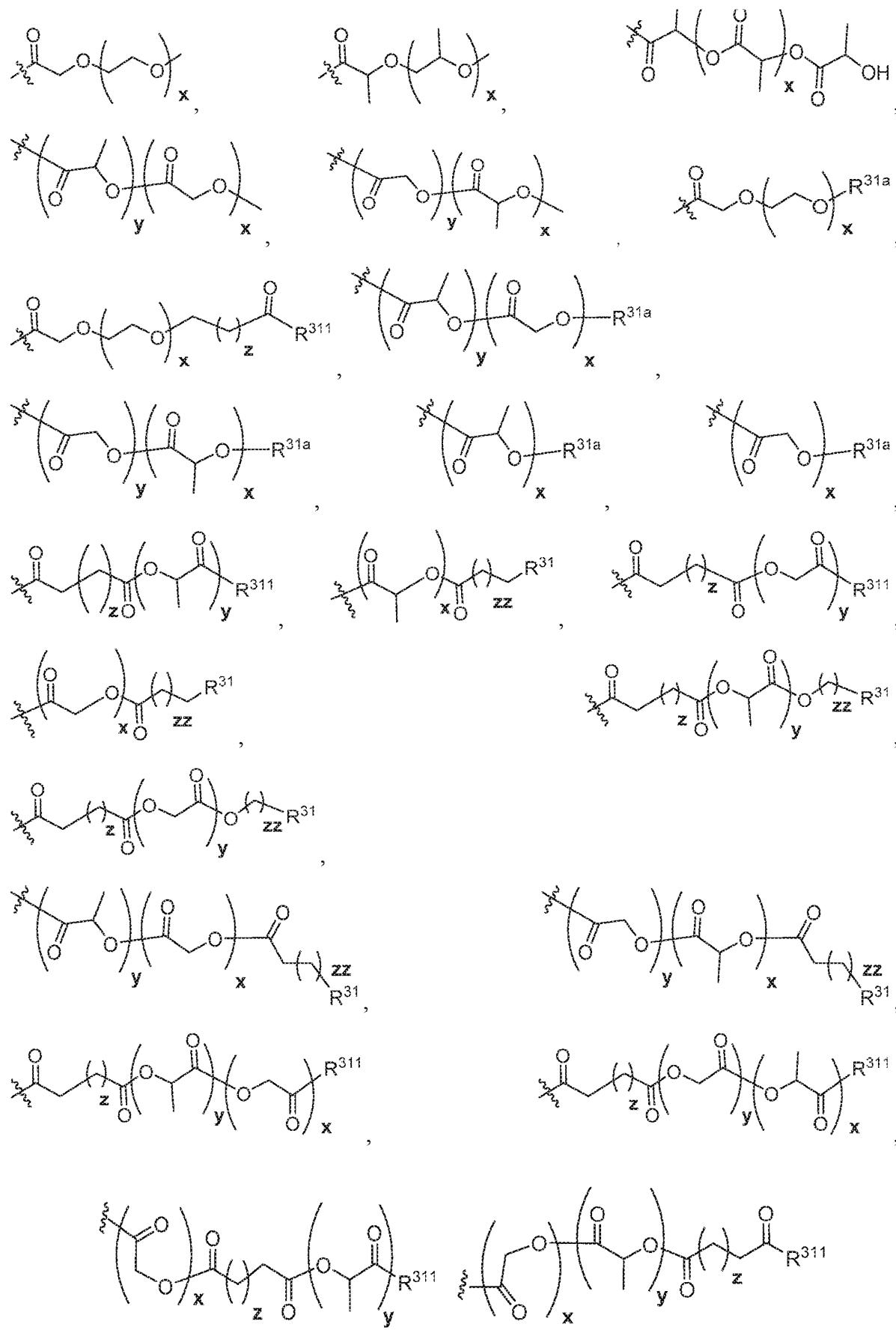
【化 285】



から選択され、

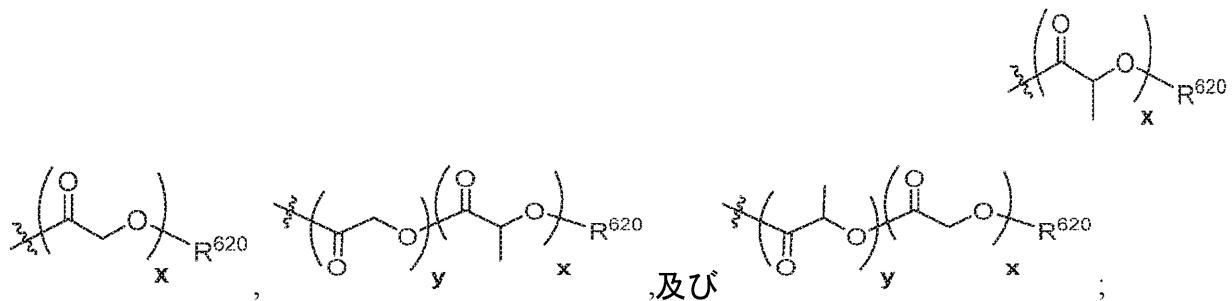
R^{5-0} は、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）、

【化 2 8 6】



、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミドのカルボニル誘導体から選択され、
R⁶⁻¹ 及び R⁶⁻² は、水素、

【化287】



から独立して選択され、

R¹⁰⁰ は、

(i) C₁ ~ C₁₀ アルキル、-C₀ ~ C₁₀ アルキル (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、複素環、-C₀ ~ C₁₀ アルキル (C₃ ~ C₇ ヘテロシクロアルキル)、-アリール C₀ ~ C₁₀ アルキル、-ヘテロアリールアルキル、-C₀ ~ C₁₀ アルキル C₂ ~ C₁₀ アルケニル、及び C₂ ~ C₁₀ アルキニル、

(ii) - (CH₂)₈ (CH)₂ CH₂ (CH)₂ (CH₂)₄ CH₃)、- (CH₂)₃ (CHCHCHCH₂)₆ CH₃)、- (CH₂)₄ (CHCHCHCH₂)₅ CH₃)、- (CH₂)₈ (CHCHCHCH₂)₃ CH₃)、ステアリドン酸、y-リノレン酸、アラキドン酸、ドコサテトラエン酸、パルミトレン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンドイン酸、エルカ酸、ネルボン酸及びミード酸から選択される不飽和脂肪酸残基、

(iii) - C₁₀ ~ C₃₀ アルキル R⁵、- C₁₀ ~ C₃₀ アルケニル R⁵、- C₁₀ ~ C₃₀ アルキニル R⁵、- C₁₀ ~ C₃₀ アルケニルアルキニル R⁵、- C₁₀ ~ C₃₀ アルキル、- C₁₀ ~ C₃₀ アルケニル、- C₁₀ ~ C₃₀ アルキニル、- C₁₀ ~ C₃₀ アルケニルアルキニル、並びに、

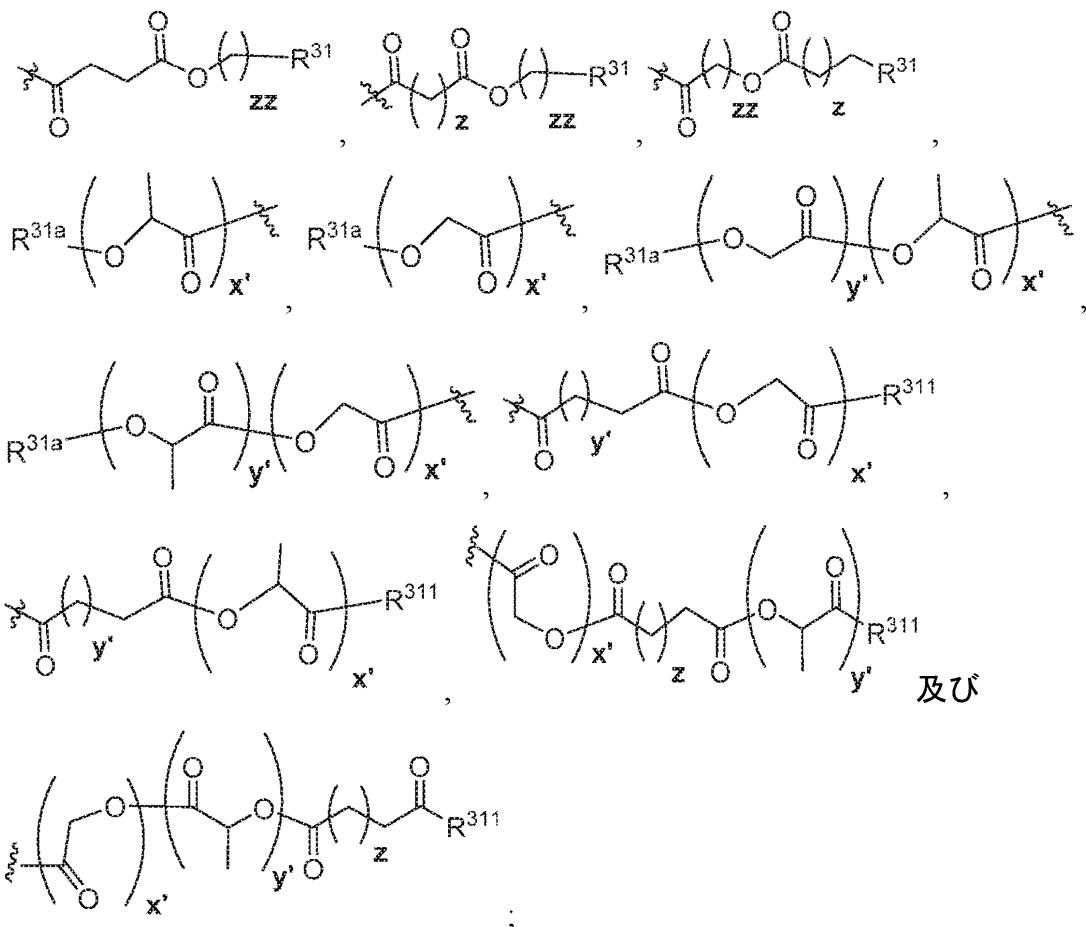
(iv) R⁵⁰、

から選択され、

R¹⁰³ は、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルから選択され、

R¹⁰⁶ は、(i)

【化 2 8 8 】



(i i) - C (O) C _{1 0 ~ 3 0} アルキル、 - C (O) C _{1 0 ~ 3 0} アルケニル、 - C (O) C _{1 0 ~ 3 0} アルキニル、 - C (O) (アルキル鎖上に少なくとも 1 つの R ⁵ 置換基を有する C _{1 0 ~ 3 0} アルキル) 、 - C (O) (アルケニル鎖上に少なくとも 1 つの R ⁵ 置換基を有する C _{1 0 ~ 3 0} アルケニル) 、 - C (O) (アルキニル鎖上に少なくとも 1 つの R ⁵ 置換基を有する C _{1 0 ~ 3 0} アルキニル) 、 - (乳酸) _{1 ~ 2 0} C (O) C _{1 ~ 3 0} アルキル、 - (乳酸) _{1 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 3 0} アルキル、 - (乳酸) _{1 ~ 2 0} C (O) C _{1 ~ 1 0} アルキル、 - (乳酸) _{1 ~ 2 0} C (O) C _{4 ~ 1 0} アルキル、 - (乳酸) _{1 ~ 2 0} C (O) O H 、 - (乳酸) _{1 ~ 1 0} C (O) O H 、 - (乳酸) _{4 ~ 1 0} C (O) O H 、 - (ラクチド - コ - グリコリド) _{1 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 2 2} アルキル、 - (ラクチド - コ - グリコリド) _{4 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 1 2} アルキル、 - (ラクチド - コ - グリコリド) _{1 ~ 1 0} C (O) C _{4 ~ 2 2} アルキル、 - (グリコール酸) _{1 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 1 0} アルキル、 - (グリコール酸) _{4 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 1 0} アルキル、 - (乳酸) _{4 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 1 0} アルキル、 - (乳酸) _{1 ~ 1 0} C (O) C _{4 ~ 1 0} アルキル、 - (乳酸) _{1 ~ 1 0} C (O) C _{4 ~ 1 0} アルキル、 並びに、

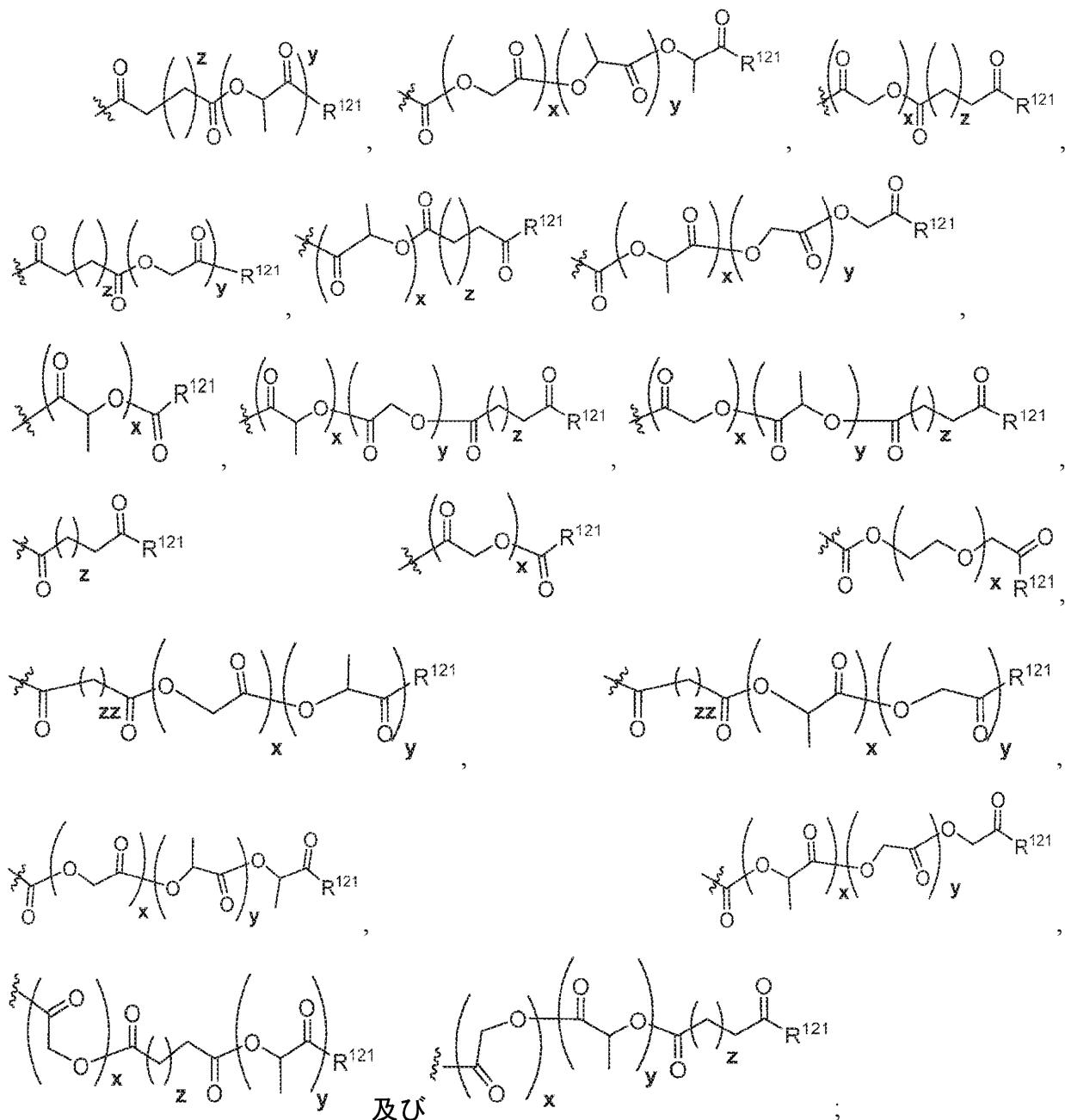
(i i i) - (C (O) C H ₂ O) _{1 ~ 2 0} C (O) C _{1 ~ 3 0} アルキル、 - (C (O) C H (C H ₃) O) _{1 ~ 2 0} C (O) C _{1 ~ 3 0} アルキル、 - (C (O) C H ₂ O) _{1 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 3 0} アルキル、 - (C (O) C H (C H ₃) O) _{1 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 3 0} アルキル、 - (C (O) C H ₂ O) _{4 ~ 2 0} C (O) C _{1 ~ 3 0} アルキル、 - (C (O) C H (C H ₃) O) _{4 ~ 2 0} C (O) C _{1 ~ 3 0} アルキル、 - (C (O) C H ₂ O) _{1 ~ 2 0} C (O) C _{1 ~ 1 0} アルキル、 - (C (O) C H (C H ₃) O) _{1 ~ 2 0}

から選択され、

R^{1 1 6} は、R^{1 1 7}、アルキル、アルキルオキシ、アシル、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、ポリアミドから選択され、ここで、R^{1 1 7} 以外の R^{1 1 6} はそれ各自少なくとも 1 つの L⁴-R^{1 2 1} で置換され、

R 1 1 7 は、

【化 2 8 9】



から選択され、

R^{1 1 8} は、

(i) - C (O) C₅ ~ C₃0 アルキル R⁵、 - C (O) C₂ ~ C₃0 アルケニル R⁵、 - C (O) C₂ ~ C₃0 アルキニル R⁵、 - C (O) C₄ ~ C₃0 アルケニルアルキニル R⁵、 - C (O) C₅ ~ C₃0 アルキル、 - C (O) C₂ ~ C₃0 アルケニル、 - C (O) C₂ ~ C₃0 アルキニル、及び - C (O) C₄ ~ C₃0 アルケニルアルキニル、

(ii) - C (O) (アルキル鎖上に少なくとも1つのR⁵置換基を有するC₁ ~ C₃0 アルキル)、 - C (O) (アルケニル鎖上に少なくとも1つのR⁵置換基を有するC₁ ~ C₃0 アルケニル)、 - C (O) (アルキニル鎖上に少なくとも1つのR⁵置換基を有するC₁ ~ C₃0 アルキニル)、 - (乳酸) C₁ ~ C₂0 C (O) C₁ ~ C₃0 アルキル、 - (乳酸) C₁ ~ C₂0 C (O) C₁ ~ C₃0 アルキル、 - (乳酸) C₁ ~ C₂0 C (O) C₁ ~ C₁0 アルキル、 - (乳酸) C₁ ~ C₂0 C (O) OH、 - (乳酸) C₁ ~ C₁0 C (O) OH、 - (乳酸) C₄ ~ C₂0 C (O) OH、 - (乳酸) C₁ ~ C₁0 C (O) OH、 - (乳酸) C₁ ~ C₁0 C (O) OH、 - (ラクチド-コ-グリコリド) C₁ ~ C₁0 C (O) C₁ ~ C₃0 アルキル、

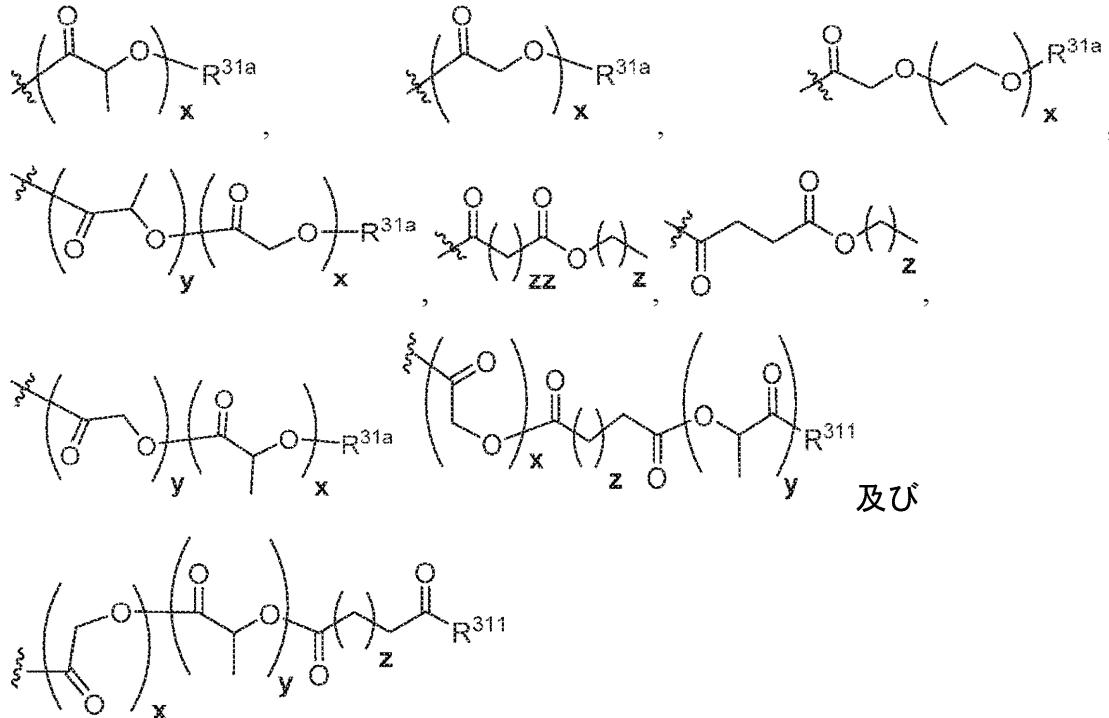
- (ラクチド - コ - グリコリド) $4 \sim 10$ C (O) C $1 \sim 30$ アルキル、- (ラクチド - コ - グリコリド) $1 \sim 10$ C (O) C $1 \sim 12$ アルキル、- (ラクチド - コ - グリコリド) $1 \sim 10$ C (O) C $4 \sim 22$ アルキル、- (グリコール酸) $1 \sim 10$ C (O) C $1 \sim 1$ アルキル、- (乳酸) $4 \sim 10$ C (O) C $1 \sim 10$ アルキル、- (グリコール酸) $4 \sim 10$ C (O) C $1 \sim 10$ アルキル、- (乳酸) $1 \sim 10$ C (O) C $1 \sim 10$ アルキル、- (乳酸) $1 \sim 10$ C (O) C $4 \sim 10$ アルキル、- (乳酸) $1 \sim 10$ C (O) C $4 \sim 10$ アルキル、及び - (乳酸) $1 \sim 10$ C (O) C $4 \sim 10$ アルキル、

(i i i) - (CH₂)₈(CH)₂CH₂(CH₂)₂(CH₂)₄CH₃)、- (CH₂)₃(CHCHCHCH₂)₆CH₃)、- (CH₂)₄(CHCHCHCH₂)₅CH₃)、- (CH₂)₈(CHCHCHCH₂)₃CH₃)、·BR>Xテアリドン酸、y - リノレン酸、アラキドン酸、ドコサテトラエン酸、パルミトレン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンドイン酸、エルカ酸、ネルボン酸及びミード酸から選択される不飽和脂肪酸残基、

(i v) ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸 - コ - グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル及びポリアミド、

(v)

【化 290】



、並びに、

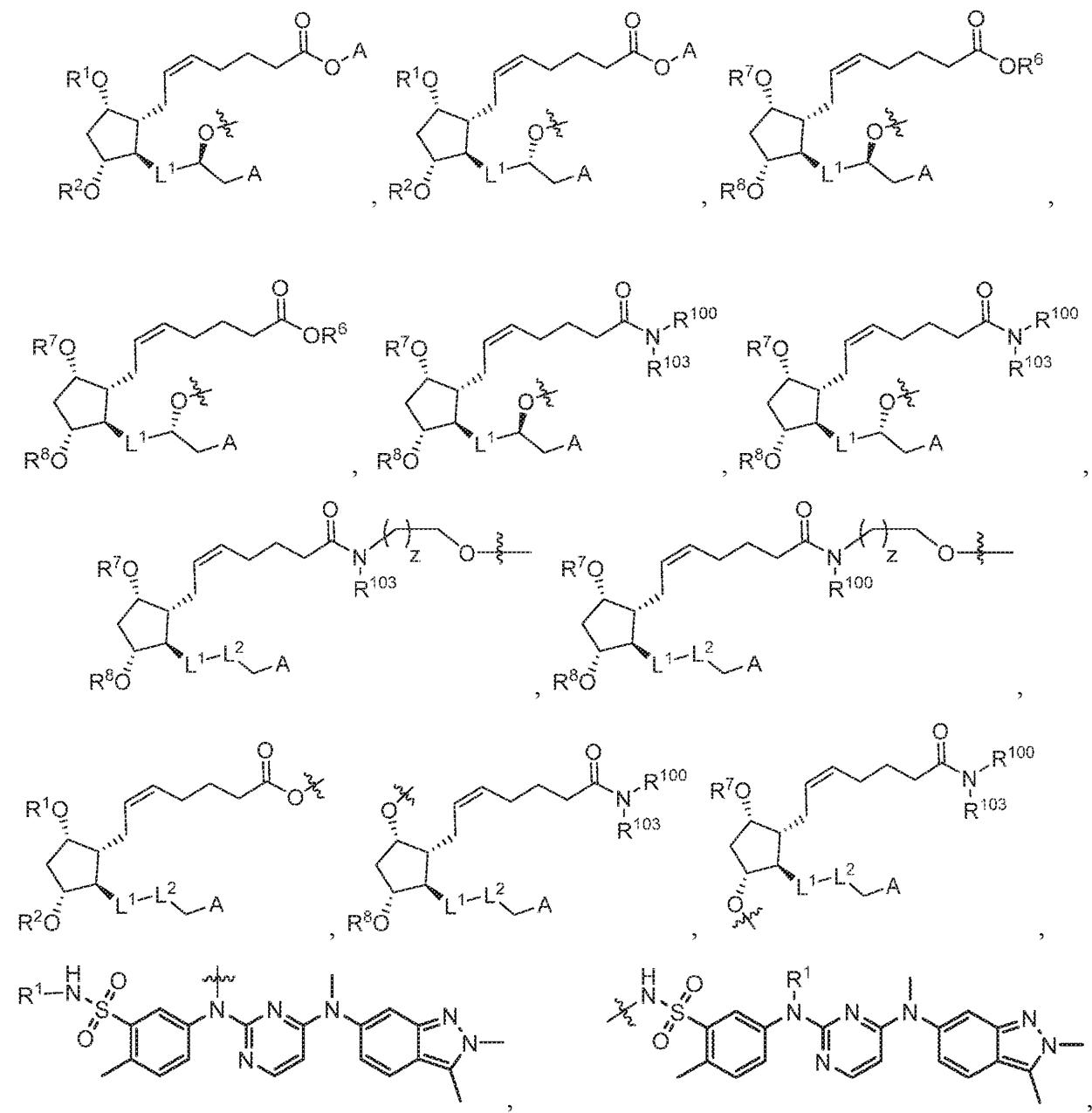
(v i) - (C (O) CH₂ O) $1 \sim 20$ C (O) C $1 \sim 30$ アルキル、- (C (O) CH (CH₃) O) $1 \sim 20$ C (O) C $1 \sim 30$ アルキル、- (C (O) CH₂ O) $1 \sim 10$ C (O) C $1 \sim 30$ アルキル、- (C (O) CH (CH₃) O) $1 \sim 10$ C (O) C $1 \sim 30$ アルキル、- (C (O) CH₂ O) $4 \sim 20$ C (O) C $1 \sim 30$ アルキル、- (C (O) CH (CH₃) O) $4 \sim 20$ C (O) C $1 \sim 30$ アルキル、- (C (O) CH₂ O) $1 \sim 20$ C (O) C $1 \sim 10$ アルキル、- (C (O) CH (CH₃) O) $1 \sim 20$ C (O) C $1 \sim 10$ アルキル、- (C (O) CH₂ O) $1 \sim 20$ C (O) C $4 \sim 10$ アルキル、- (C (O) CH (CH₃) O) $4 \sim 10$ C (O) C $1 \sim 10$ アルキル、- (C (O) CH₂ O) $1 \sim 10$ C (O) C $4 \sim 10$ アルキル、- (C (O) CH (CH₃) O) $1 \sim 10$ C (O) C $1 \sim 10$ アルキル、- (C (O) CH₂ O) $1 \sim 10$ C (O) C $4 \sim 10$ アルキル、(C (O) CH₂ O) $1 \sim 10$ C (O) C $1 \sim 10$ アルキル、

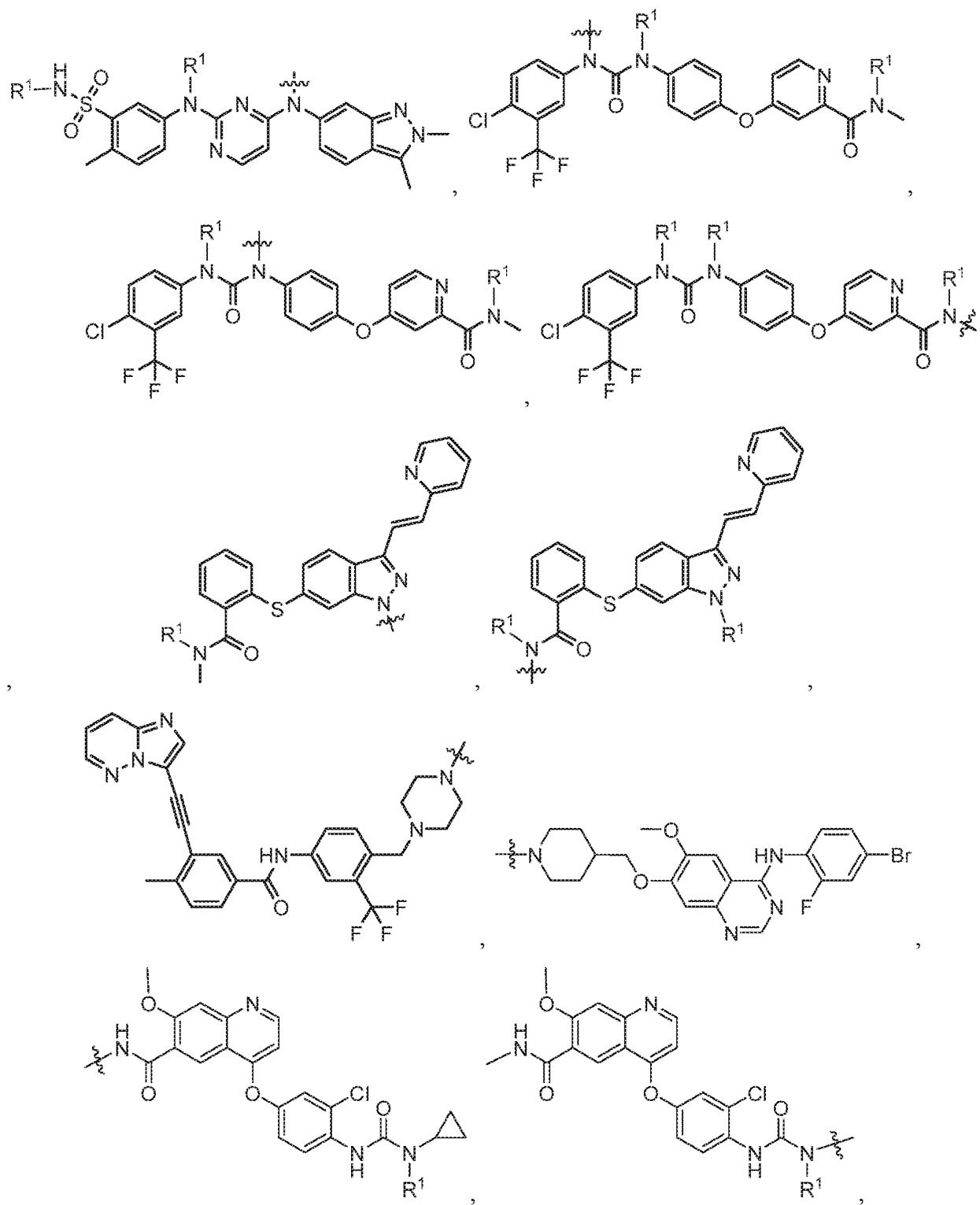
$\text{C}_2\text{O})_1 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})\text{C}_4 \sim 1.0$ アルキル、 - $(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O})_1 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})$
 $\text{C}_4 \sim 1.0$ アルキル、 - $(\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_1 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})\text{C}_4 \sim 1.0$ アル
 キル、 - $(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O})_1 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})\text{C}_4 \sim 1.0$ アルキル、 - $(\text{C}(\text{O})\text{CH}$
 $(\text{CH}_3)\text{O})_1 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})\text{C}_4 \sim 1.0$ アルキル、 - $(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O})_1 \sim 1.0$
 $(\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_1 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim 3.0$ アルキル、 - $(\text{C}(\text{O})\text{CH}$
 $\text{C}_2\text{O})_2 \sim 1.0 (\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_2 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim 3.0$ アルキル、 -
 $(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O})_1 \sim 1.0 (\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_1 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim 1$
 C_2 アルキル、 - $(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O})_1 \sim 1.0 (\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_1 \sim 1.0 \text{C}$
 $(\text{O})\text{C}_4 \sim 2.2$ アルキル、 - $(\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_1 \sim 1.0 (\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$
 $\text{O})_1 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim 3.0$ アルキル、 - $(\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_2 \sim 1.0$ (
 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O})_2 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim 3.0$ アルキル、 - $(\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)$
 $\text{O})_1 \sim 1.0 (\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O})_1 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim 1.2$ アルキル、 及び - $(\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_1 \sim 1.0 (\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O})_1 \sim 1.0 \text{C}(\text{O})\text{C}_4 \sim 2.2$ アル
 キル

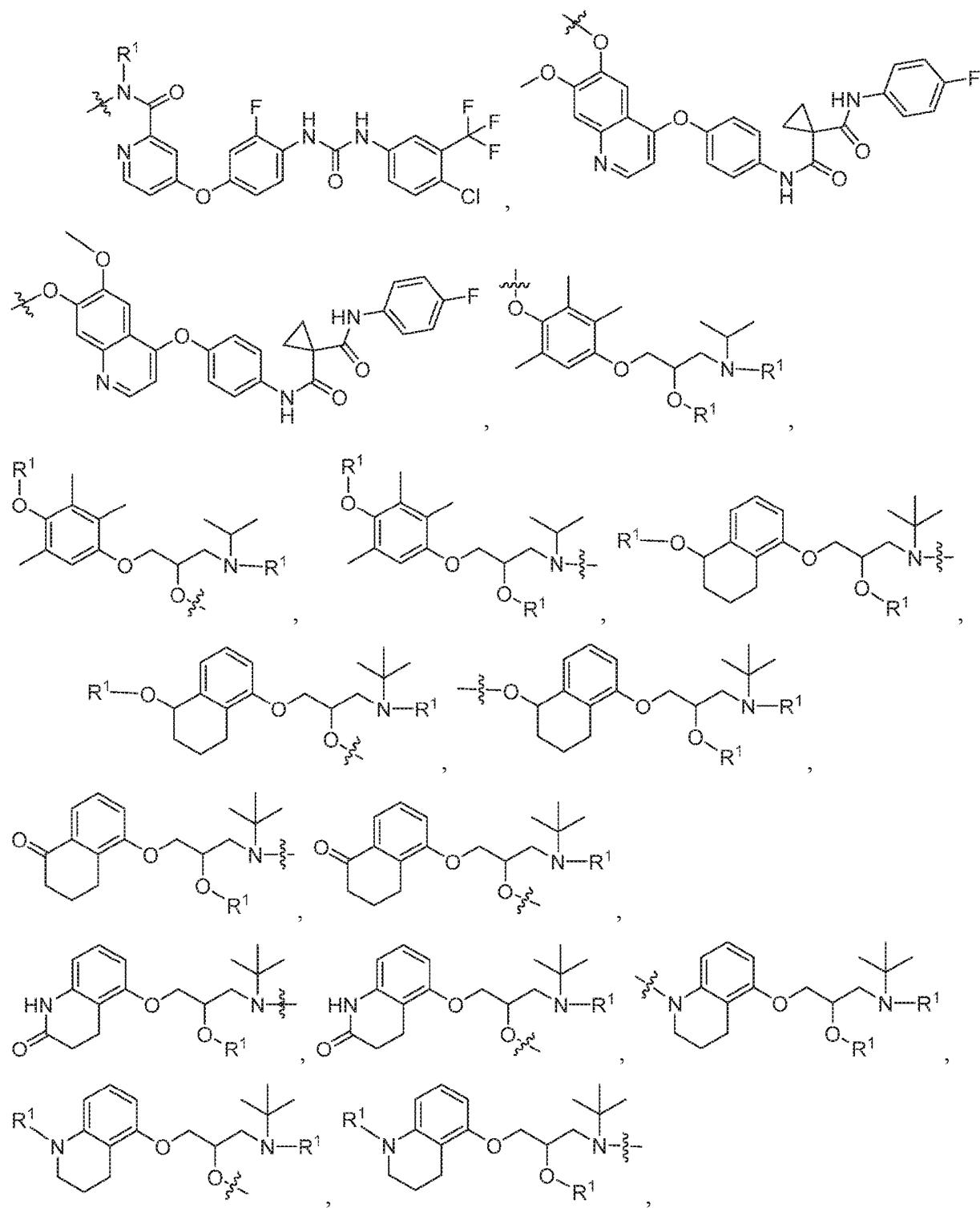
キル、

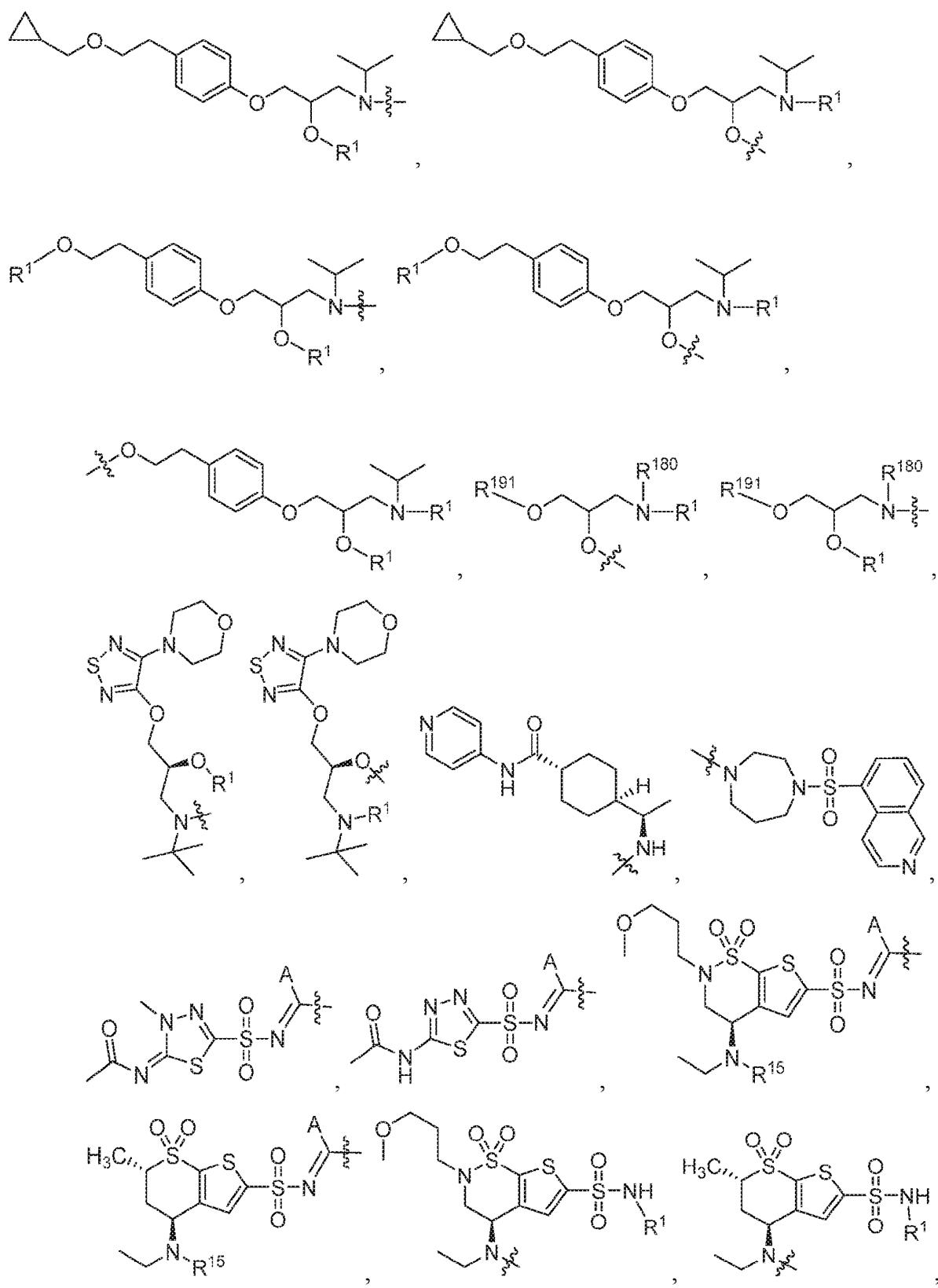
う選択され、

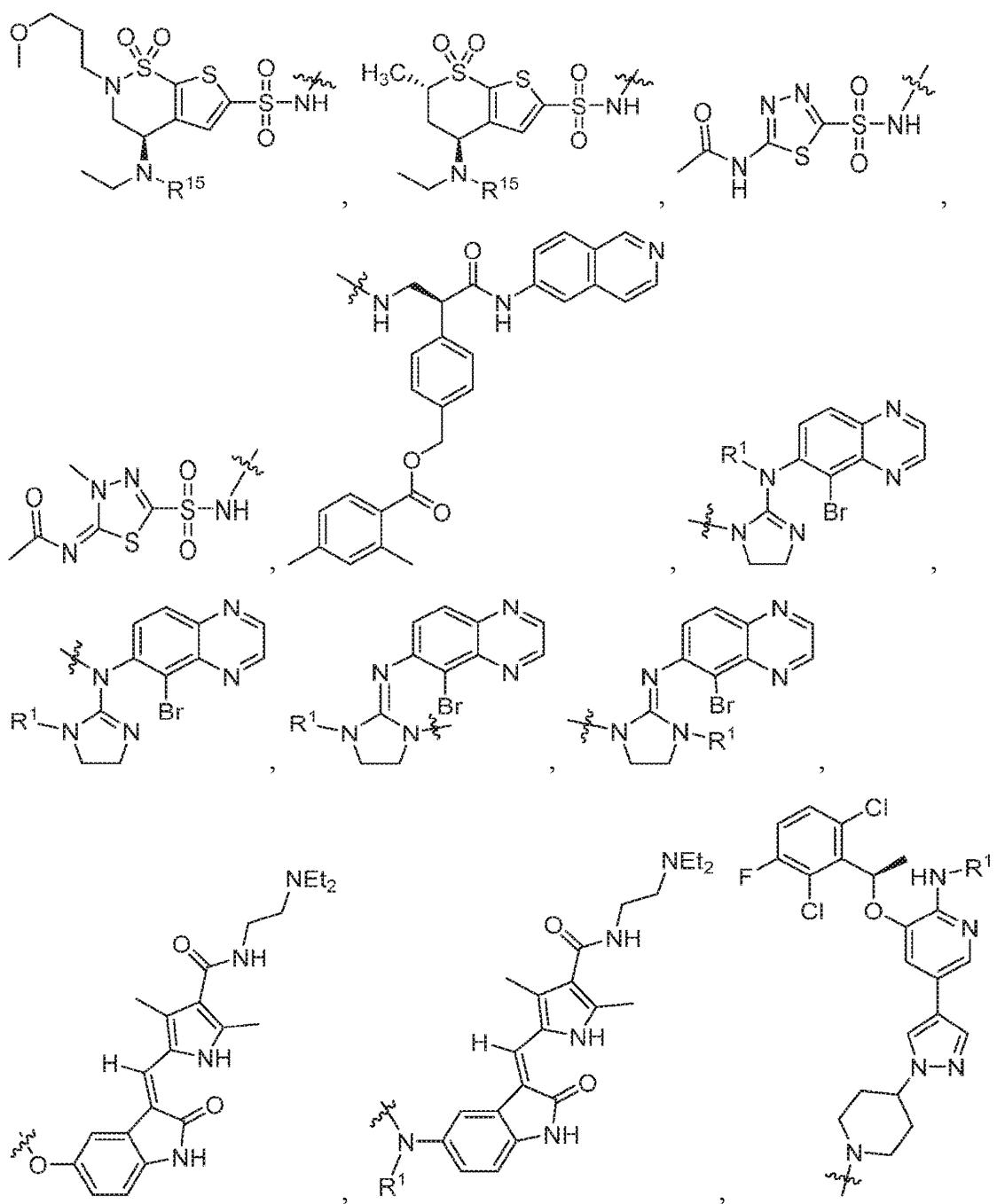
【化 2 9 1】

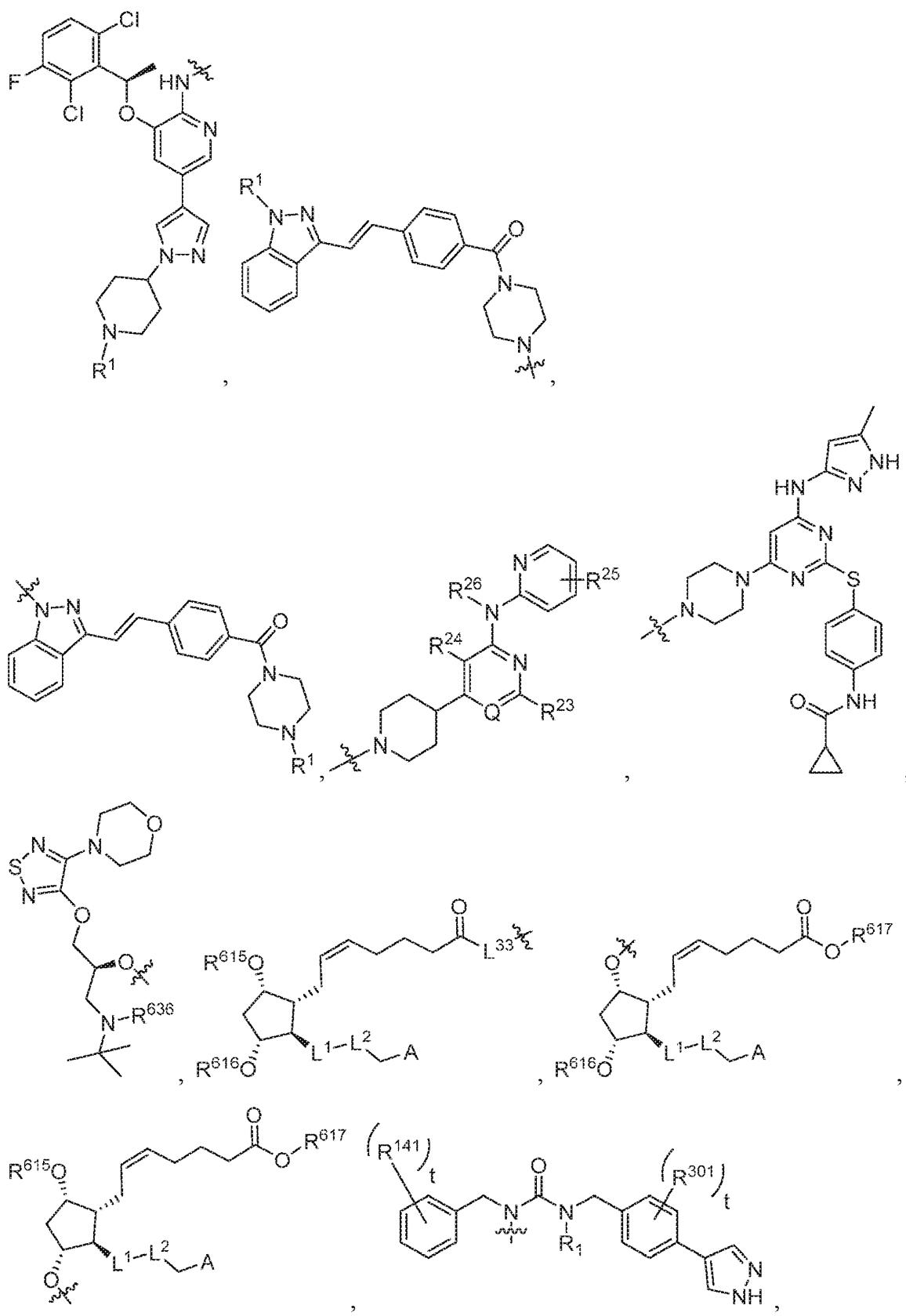


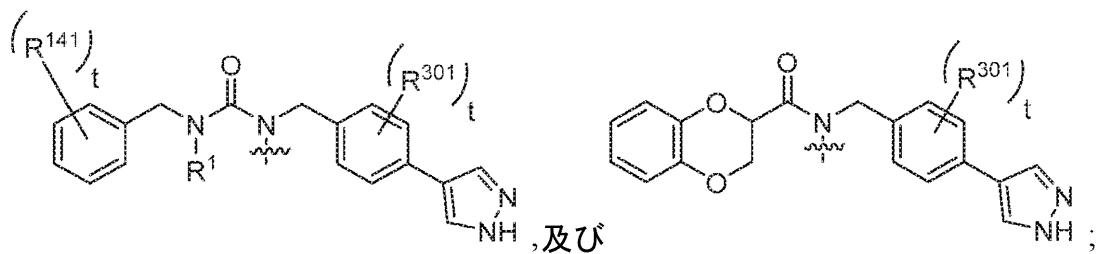








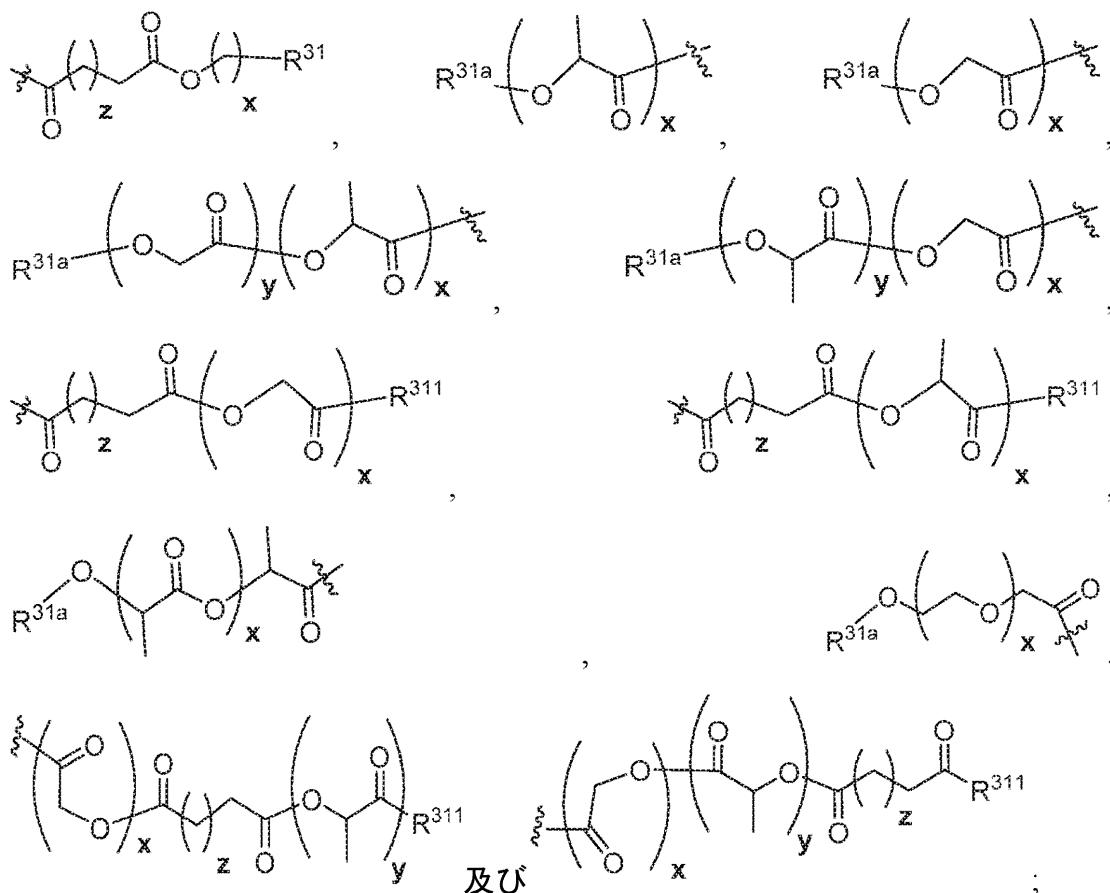




から選択され、

R 1 2 3 は、

(i) ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、ポリアミド、
【化292】



(i i) - C (O) C _{1 7 ~ 3 0} アルキル、 - C (O) C _{1 0 ~ 3 0} アルケニル、 - C (O) C _{1 0 ~ 3 0} アルキニル、 - C (O) (アルキル鎖上に少なくとも 1 つ の R ⁵ 置換基を有する C _{1 0 ~ 3 0} アルキル) 、 - C (O) (アルケニル鎖上に少なくとも 1 つ の R ⁵ 置換基を有する C _{1 0 ~ 3 0} アルケニル) 、 - C (O) (アルキニル鎖上に少なくとも 1 つ の R ⁵ 置換基を有する C _{1 0 ~ 3 0} アルキニル) 、 - (乳酸) _{1 ~ 2 0} C (O) C _{1 ~ 3 0} アルキル、 - (乳酸) _{1 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 3 0} アルキル、 - (乳酸) _{1 ~ 2 0} C (O) C _{1 ~ 1 0} アルキル、 - (乳酸) _{1 ~ 2 0} C (O) C _{4 ~ 1 0} アルキル、 - (乳酸) _{1 ~ 2 0} C (O) O H 、 - (乳酸) _{1 ~ 1 0} C (O) O H 、 - (乳酸) _{4 ~ 2 0} C (O) O H 、 - (乳酸) _{1 ~ 1 0} C (O) O H 、 - (ラクチド - コ - グリコリド) _{1 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 2 2} アルキル、 - (ラクチド - コ - グリコリド) _{4 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 1 2} アルキル、 - (ラクチド - コ - グリコリド) _{1 ~ 1 0} C (O) C _{1 ~ 1 2} アルキル、

- (ラクチド - コ - グリコリド) $C_1 - C_1 - C_0 (O) C_4 - C_2 - C_2$ アルキル、 - (グリコール酸) $C_1 - C_1 - C_0 (O) C_1 - C_1 - C_0$ アルキル、 - (グリコール酸) $C_4 - C_1 - C_0 (O) C_1 - C_1 - C_0$ アルキル、 - (乳酸) $C_4 - C_1 - C_0 (O) C_1 - C_1 - C_0$ アルキル、 - (乳酸) $C_1 - C_1 - C_0 (O) C_1 - C_1 - C_0$ アルキル、 - (乳酸) $C_1 - C_1 - C_0 (O) C_4 - C_1 - C_0$ アルキル、 - (乳酸) $C_1 - C_1 - C_0 (O) C_4 - C_1 - C_0$ アルキル、 及び - (乳酸) $C_1 - C_1 - C_0 (O) C_4 - C_1 - C_0$ アルキル、

(v) 水素、-C(O)A、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルから選択され、

$R^1_3 0$ 、 $R^1_3 1$ 及び $R^1_3 3$ は、 H 、 $C_1 \sim C_{3,0}$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_{3,0}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{3,0}$ ヘテロアルキル、及び $R^1_3 6$ から独立して個別に選択され

R¹~R³ は、R¹~R⁶、C₁~C₃₀ アルキル、C₁~C₃₀ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びアルキルアリールから選択され、

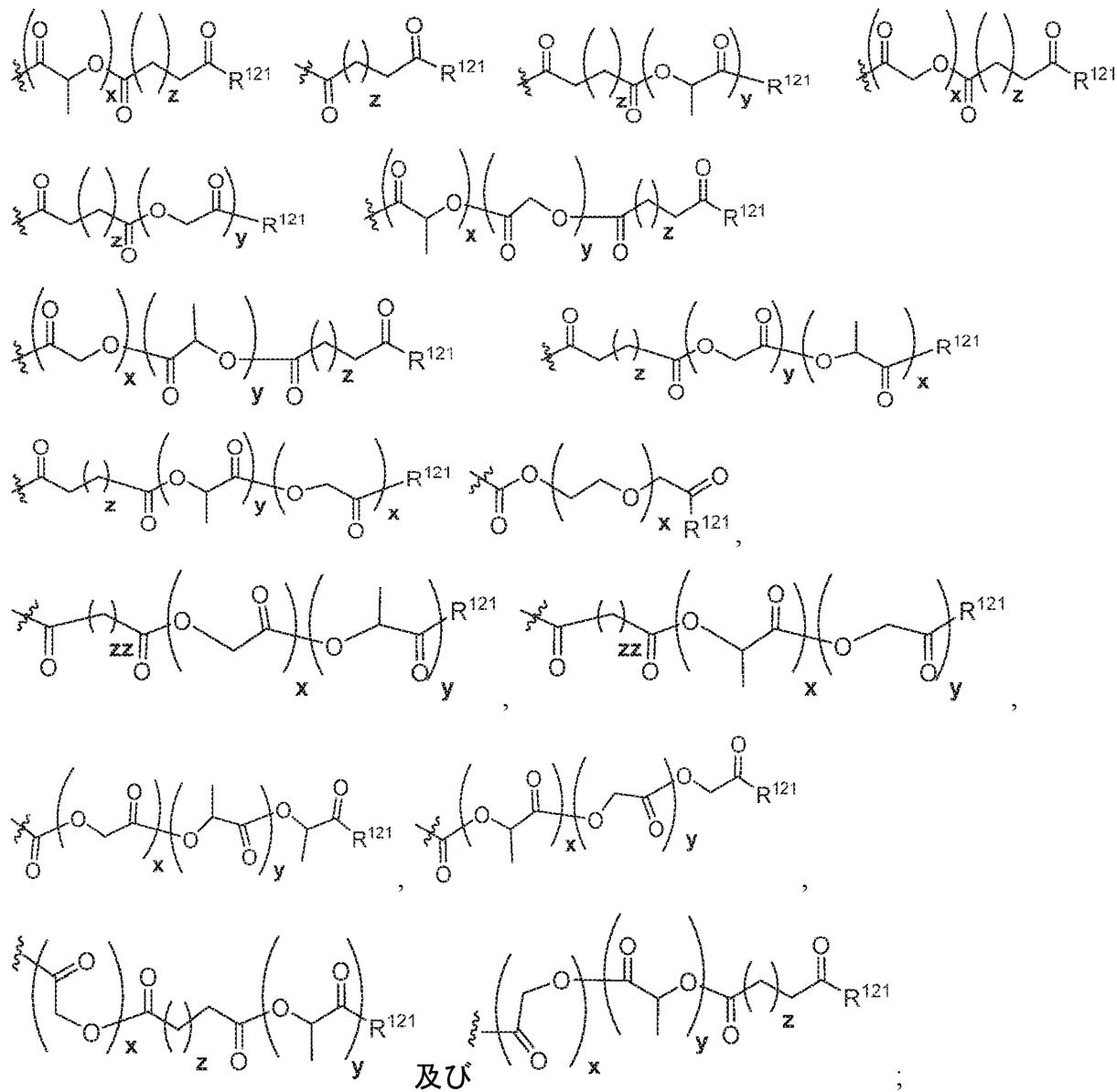
$R^{1,3,4}$ 及び $R^{1,3,5}$ は、H、アルキル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、及び $-C(O)NH_2$ から独立して選択され、又は、

$R^1_1 R^3_3 R^4_4$ 及び $R^1_1 R^3_3 R^5_5$ は共にヘテロシクロアルキルを形成することができ、
 $R^1_1 R^3_3 R^6_6$ は、 $R^1_1 R^3_3 R^7_7$ 、アシル、アルキル、アルキルオキシ、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミドから選択され、ここで
 $R^1_1 R^3_3 R^7_7$ は、 $R^1_1 R^3_3 R^5_5$ にゴム状モノマーの $R^1_1 R^3_3 R^4_4$ と $R^1_1 R^3_3 R^1_1$ で置換され、 R^1_1

$$\frac{1}{2} \left(P_{1,3}^1 P_{6,4}^1 + P_{1,4}^1 P_{6,3}^1 \right) \rightarrow P_{1,2}^1 P_{3,1}^1 + P_{1,3}^1 P_{2,1}^1$$

ここで、 R^{1-3-0} 、 R^{1-3-1} 及び R^{1-3-3} の少なくとも 1 つは R^{1-3-6} であり、
 R^{1-3-7} は、

【化 2 9 3】



から選択され、

R^{1-4-0} は、 R^{1-3-6} 、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、及びアリールから選択され、

R^{1-4-1} は、水素、 $-C(O)NR^{1-6-1}R^{1-6-2}$ 、 $-C(O)R^{1-6-1}$ 、 $-C(O)OR^{1-6-1}$ 、二トロ、アミノ、 $-NR^{1-3-4}R^{1-3-5}$ 、アルキル、アルコキシ、アルキルアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリール及びハロゲンから選択され、

R^{1-5-0} 及び R^{1-5-1} は、H、 C_1-C_{3-0} アルキル、 $-C(O)C_1-C_{3-0}$ アルキル、 C_1-C_{3-0} ヘテロアルキル、及び R^{1-5-6} から独立して個別に選択され、ここで、 R^{1-5-0} 及び R^{1-5-1} の少なくとも 1 つは R^{1-5-6} であり、

R^{1-5-2} は、 C_1-C_{3-0} アルキル、 C_1-C_{3-0} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びアルキルアリールから選択され、又は、

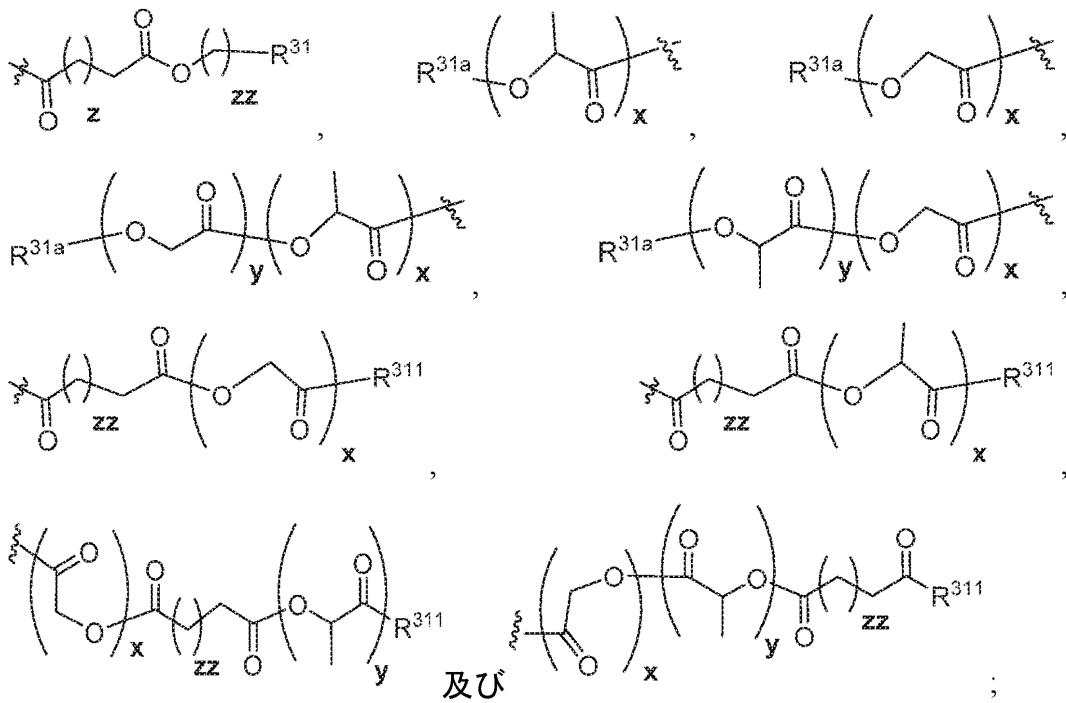
R^{1-5-1} 及び R^{1-5-2} は共にシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルを形成することができ、

R^{1-5-6} は、

(i) ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル及びポリアミド、並びに、

(i i)

【化 2 9 4 】



から選択され、

$R^1R^2R^3$ は、 H 、 $C_1 \sim C_{3,0}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{3,0}$ シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、及びアリールから選択され、

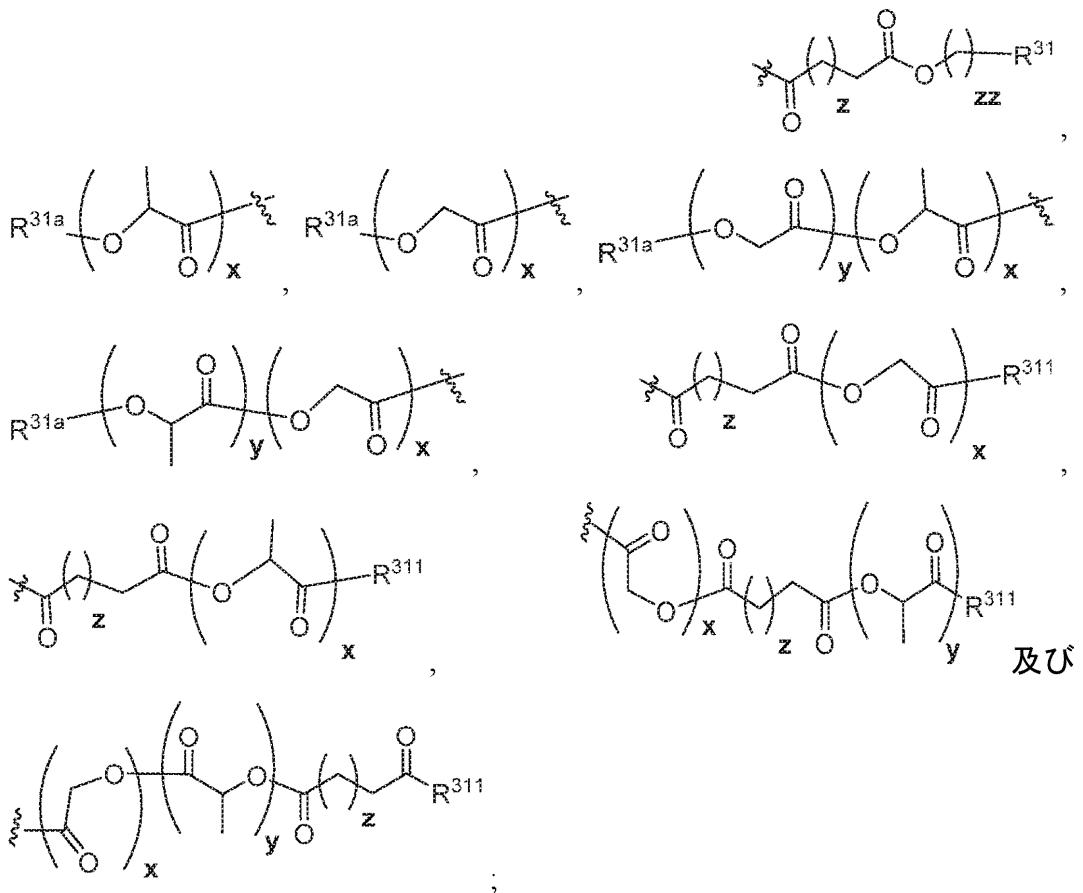
$R^{1,6,1}$ 及び $R^{1,6,2}$ は、水素、アリール、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル及びヘテロシクリルから独立して選択され、

R^{175} は、 $C(0)A$ 、 $C(0)R^4$ 及び R^{178} から選択され、

R 1 7 8 は、

(i) カルボニル連結ポリエチレングリコール、カルボニル連結ポリプロピレングリコール、カルボニル連結ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、ポリアミド、

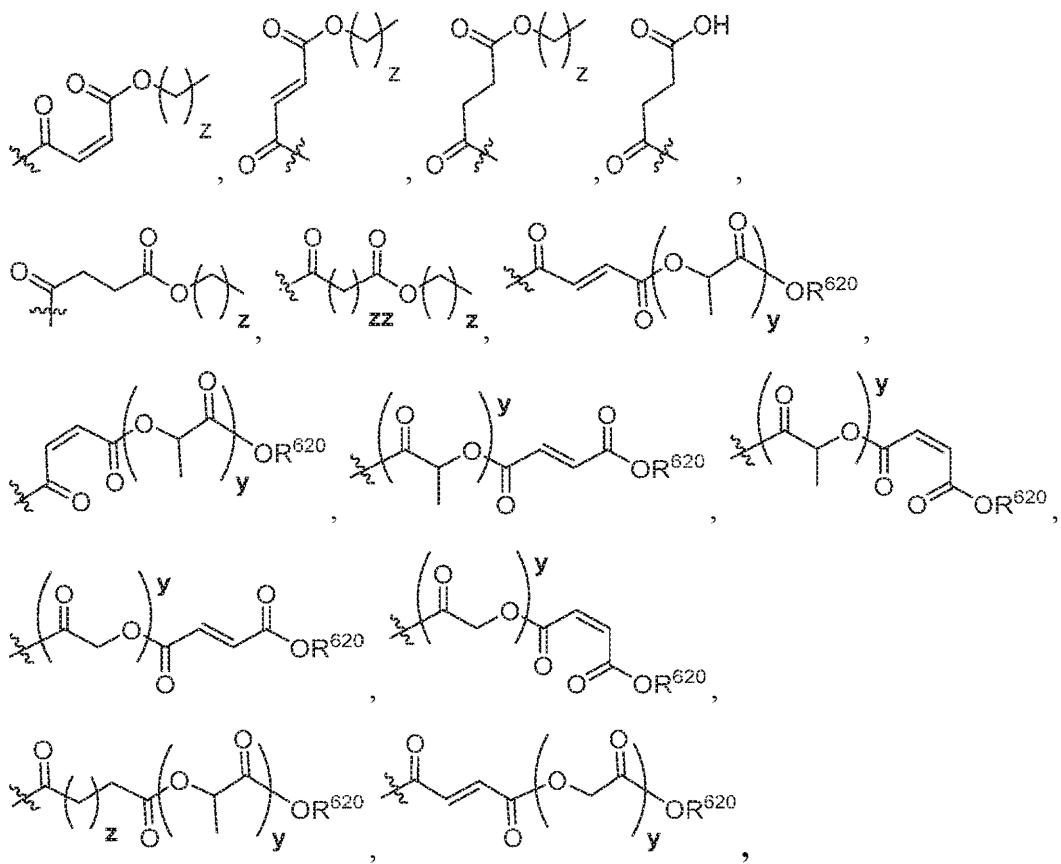
【化 2 9 5 】

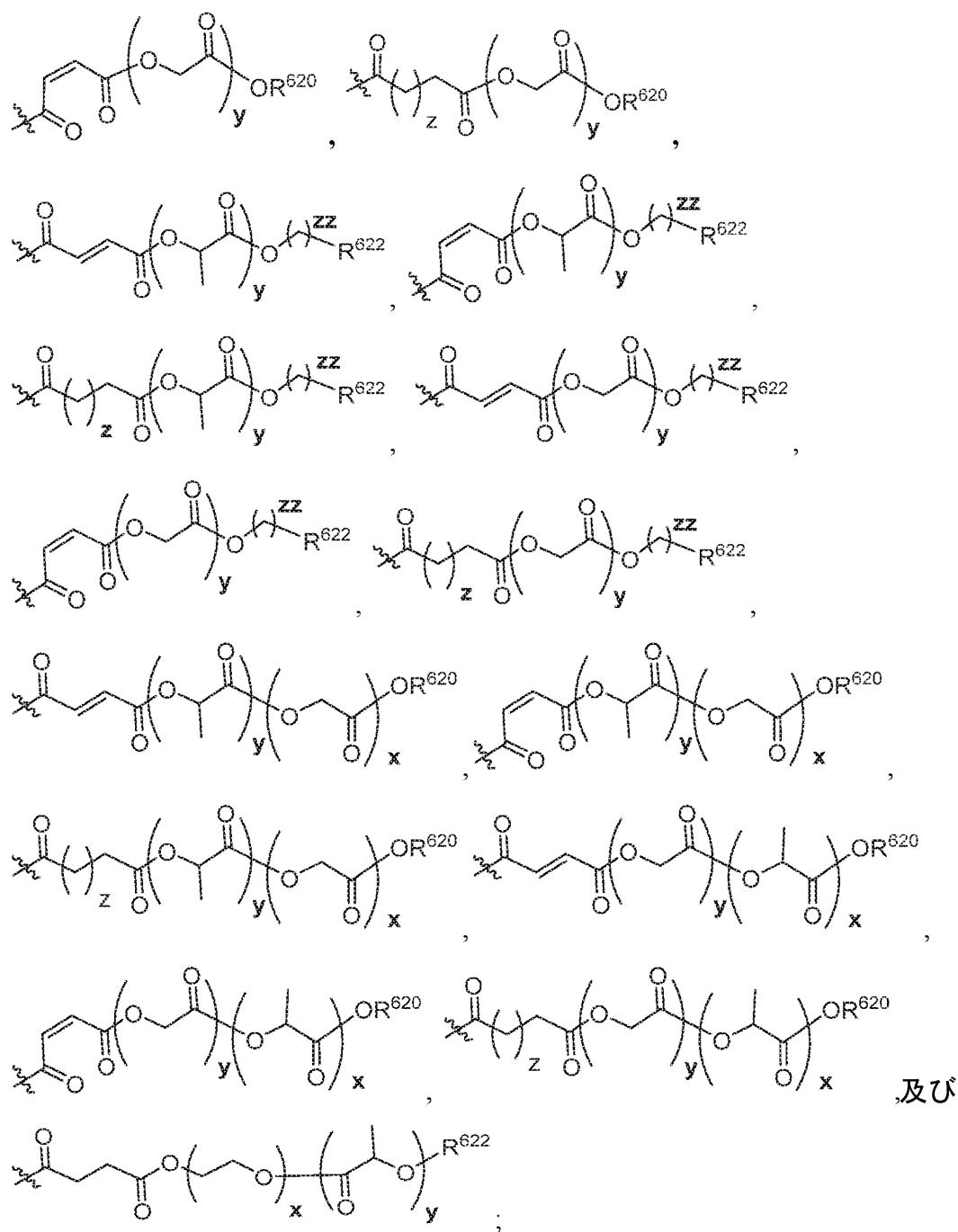


$\text{H}_2\text{O})_{1 \sim 10}\text{C}(\text{O})\text{C}_{4 \sim 10}$ アルキル、 $-\text{(C(O)CH}_2\text{O})_{1 \sim 10}\text{C(O)C}_{4 \sim 10}$ ア
 $)\text{C}_{4 \sim 10}$ アルキル、 $-\text{(C(O)CH(CH}_3\text{)O})_{1 \sim 10}\text{C(O)C}_{4 \sim 10}$ ア
 $\text{ルキル、- (C(O)CH}_2\text{O})_{1 \sim 10}\text{C(O)C}_{4 \sim 10}$ アルキル、 $-\text{(C(O)C}_0\text{(C(O)CH(CH}_3\text{)O})_{1 \sim 10}\text{C(O)C}_{4 \sim 10}$ アルキル、 $-\text{(C(O)C}_1\text{(C(O)C}_{1 \sim 3}\text{)O})_{1 \sim 10}\text{アルキル、- (C(O)C}_1\text{(C(O)C}_2\text{(C(O)CH(CH}_3\text{)O})_{2 \sim 10}\text{アルキル、}$
 $-\text{(C(O)CH}_2\text{O})_{1 \sim 10}\text{(C(O)CH(CH}_3\text{)O})_{1 \sim 10}\text{(C(O)C}_{1 \sim 12}\text{アルキル、- (C(O)CH}_2\text{O})_{1 \sim 10}\text{(C(O)CH(CH}_3\text{)O})_{1 \sim 10}\text{(C(O)C}_{1 \sim 22}\text{アルキル、- (C(O)CH(CH}_3\text{)O})_{1 \sim 10}\text{(C(O)C}_{1 \sim 30}\text{アルキル、- (C(O)CH(CH}_3\text{)O})_{2 \sim 10}\text{(C(O)CH}_2\text{O})_{2 \sim 10}\text{C(O)C}_{1 \sim 30}\text{アルキル、- (C(O)CH(CH}_3\text{)O})_{1 \sim 10}\text{(C(O)C}_{1 \sim 12}\text{アルキル、及び- (C(O)CH(CH}_3\text{)O})_{1 \sim 10}\text{(C(O)CH}_2\text{O})_{1 \sim 10}\text{C(O)C}_{4 \sim 22}\text{ア}$
 ルキル、並びに、

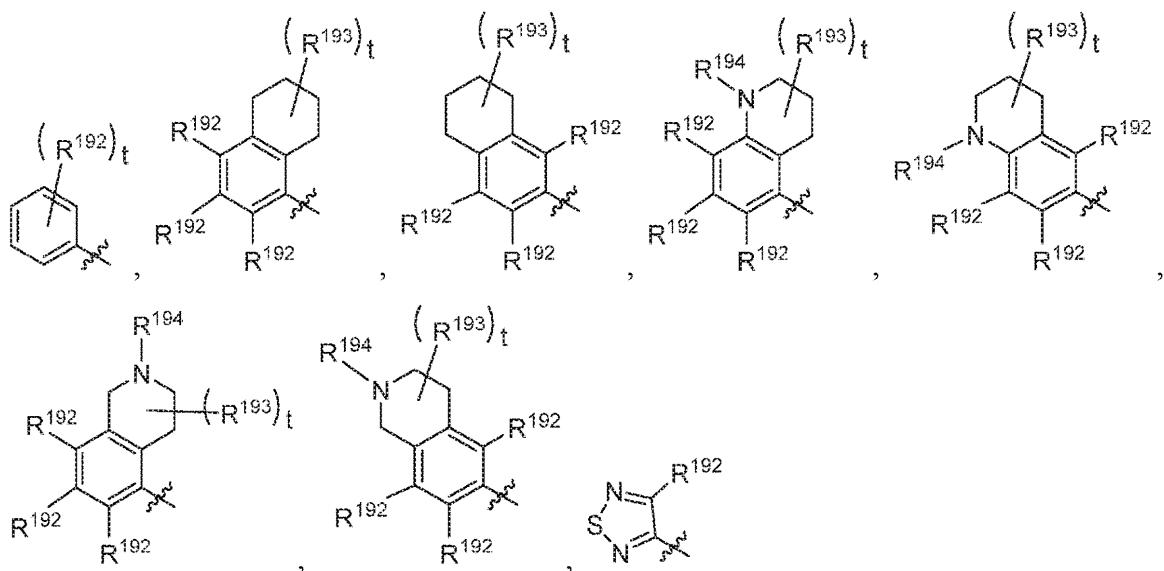
(i v)

【化 296】





【化297】



及び R^{195} から選択され、

R^{192} は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シアノ、アミノ、ヒドロキシル、及びアシルから独立して選択され、

R^{193} は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アミノ、ヒドロキシル、及びアシルから独立して選択され、又は、

それらが連結される炭素により 2 つの R^{193} 基がカルボニル基を形成し、又は、

それらが連結される炭素(複数の場合もある)により 2 つの R^{193} 基が融合環又はスピロ環式環を形成し、

R^{194} は、アルキル、シクロアルキル、 R^{175} 及びアシルから選択され、

R^{195} は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及び複素環から選択され、

R^{301} は、水素、 $-C(O)NR^{161}R^{162}$ 、 $-C(O)R^{161}$ 、 $-C(O)OR^{161}$ 、ニトロ、アミノ、 $-NR^{134}R^{135}$ 、アルキル、アルコキシ、アルキルアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、ハロゲン、 $-O(CH_2)_2NR^{134}R^{135}$ 、及び $-N(CH_3)(CH_2)_2NR^{134}R^{135}$ から選択され、

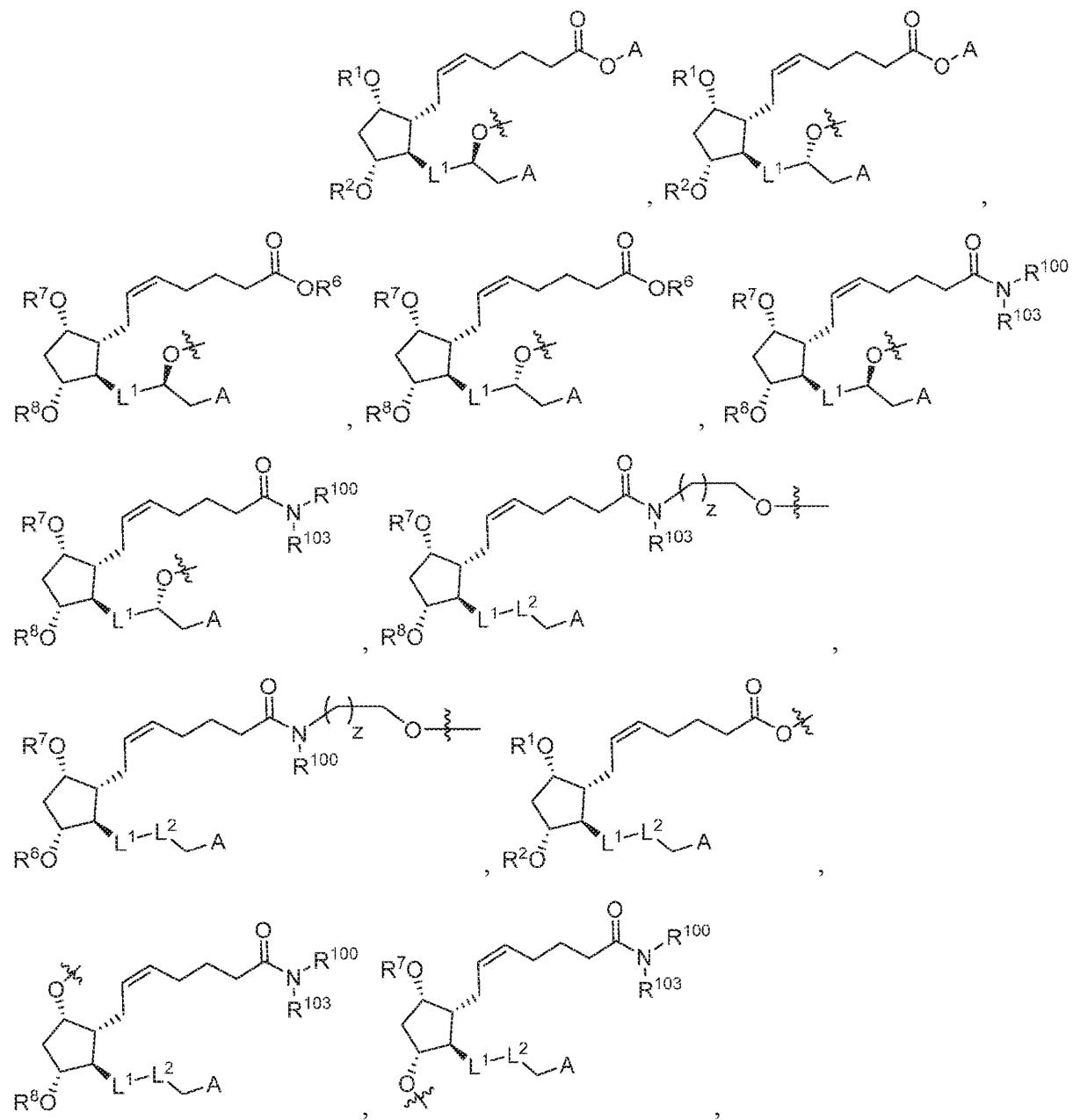
R^{302} 及び R^{333} は、H、 $C_1 \sim C_{30}$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_{30}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{30}$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_{30}$ アルケニル、及び R^{356} から独立して選択され、ここで、 R^{302} 、 R^{333} 及び R^{350} の少なくとも 1 つは R^{356} であり、

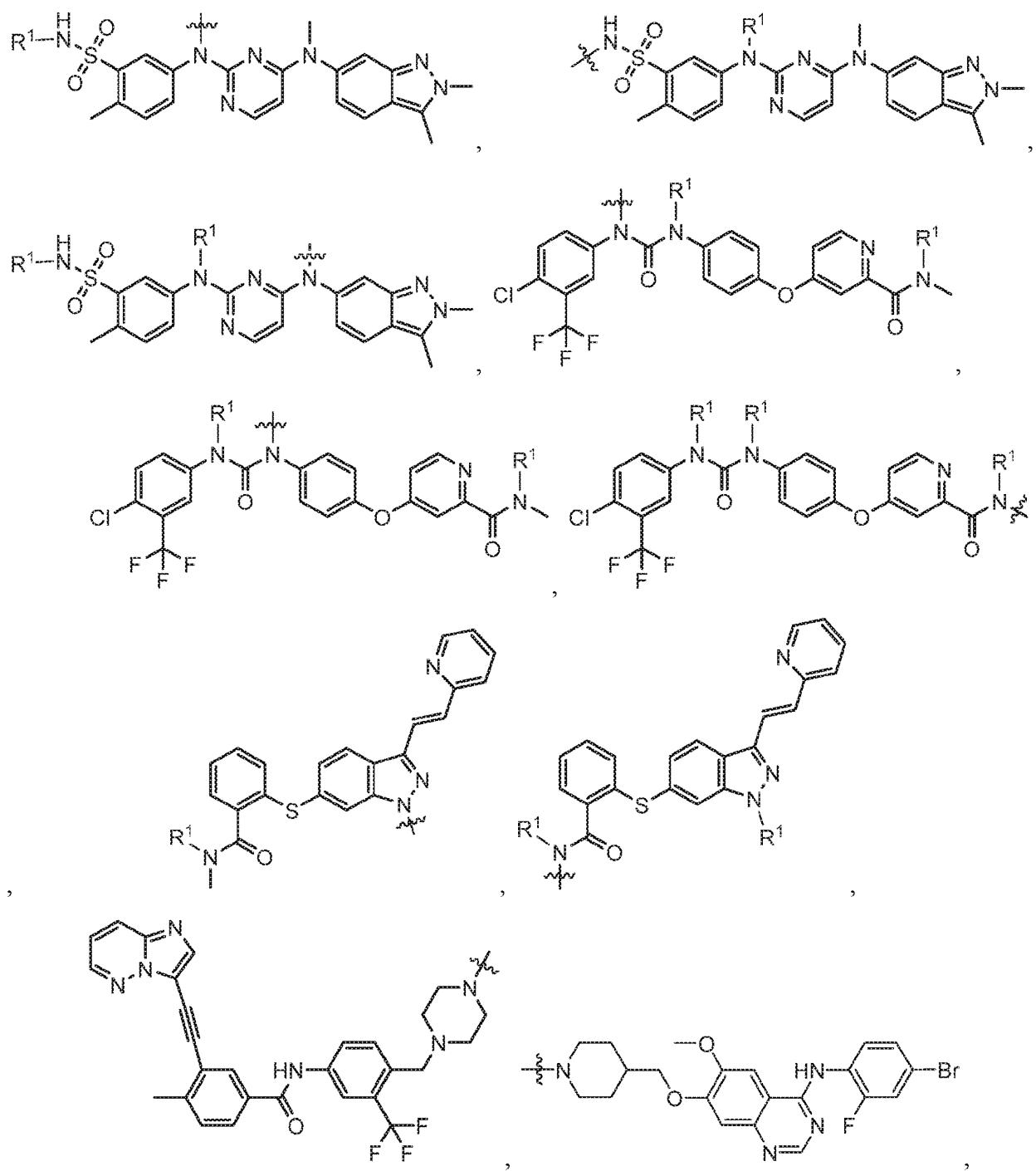
R^{303} 、 R^{304} 及び R^{344} は、H、 $C_1 \sim C_{30}$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_{30}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{30}$ アルケニル、 $C_1 \sim C_{30}$ ヘテロアルキル、及び R^{336} から独立して個別に選択され、ここで、 R^{303} 、 R^{304} 及び R^{344} の少なくとも 1 つは R^{336} であり、

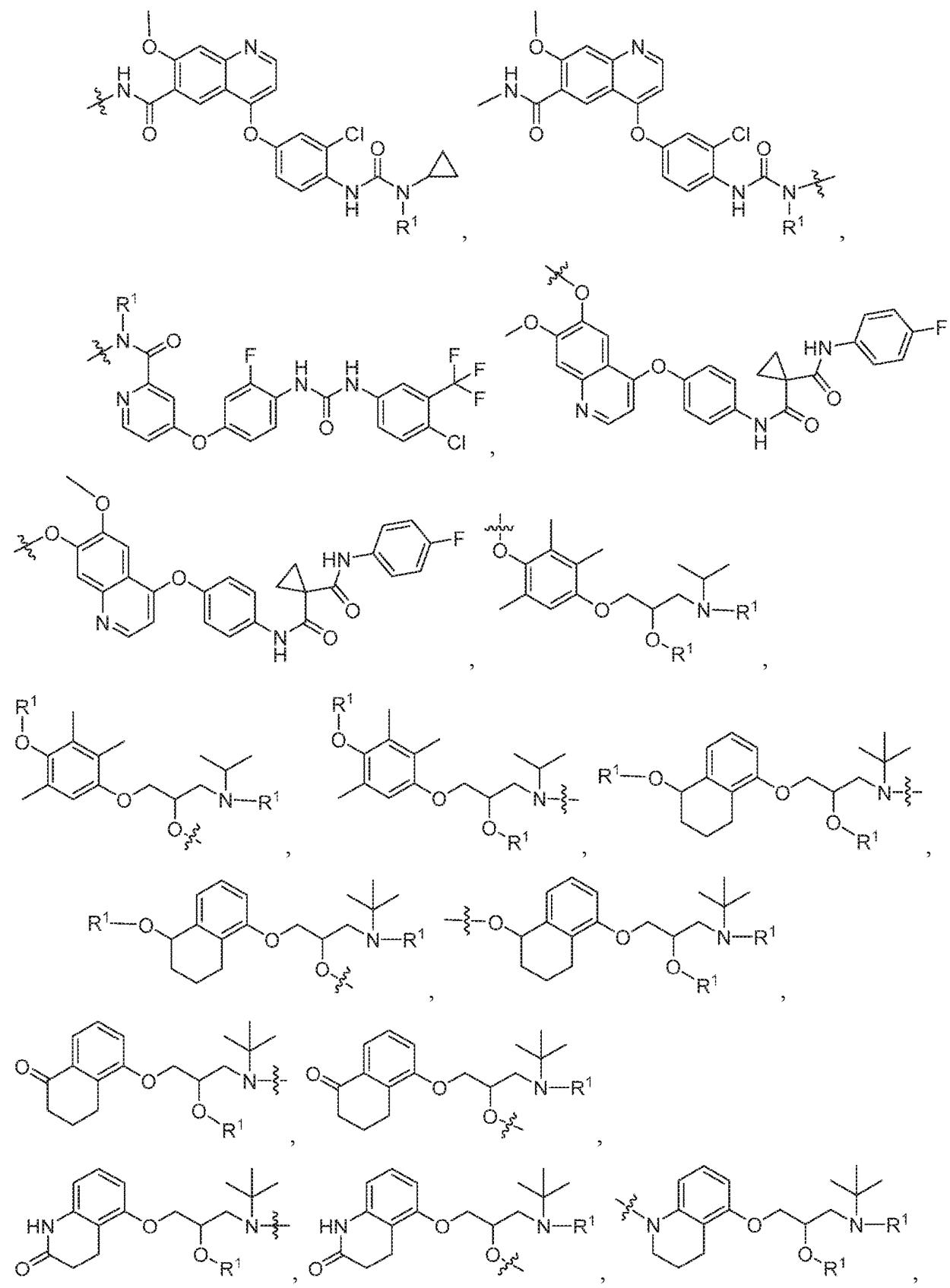
R^{311} は、ヒドロキシ、アミノ、A、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、又はポリエチレングリコールであり、

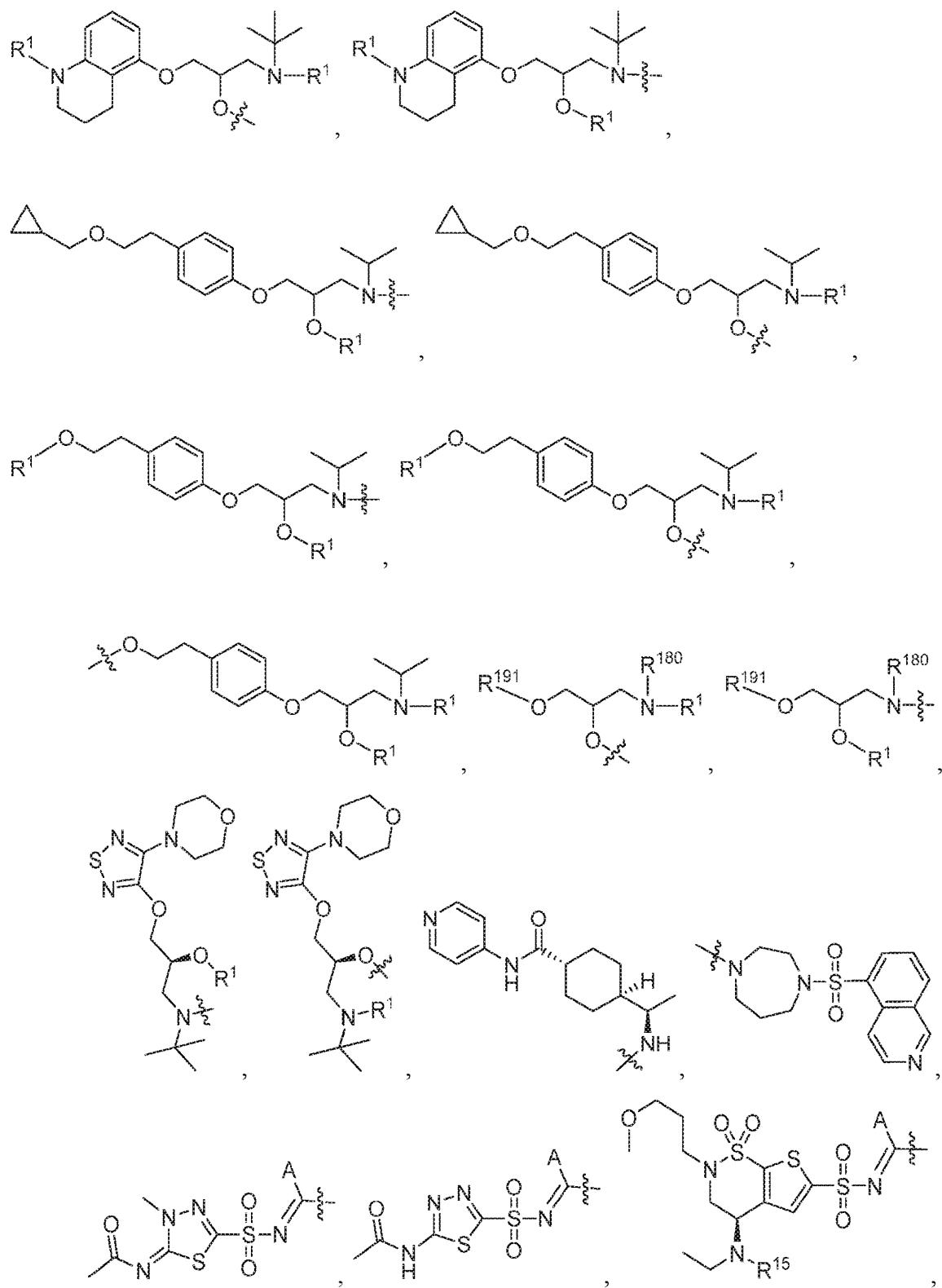
R^{314} は、 $-(CH_2)_8(CH_2)CH_2(CH_2)_2(CH_2)_4CH_3$ 、 $-(CH_2)_3(CH_2CH_2CH_2)_6CH_3$ 、 $-(CH_2)_4(CH_2CH_2CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_8(CH_2CH_2CH_2)_3CH_3$ 、ステアリドン酸、 γ -リノレン酸、アラキドン酸、ドコサテトラエン酸、パルミトレン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンドイン酸、エルカ酸、ネルボン酸、及びミード酸から選択される不飽和脂肪酸残基であり、

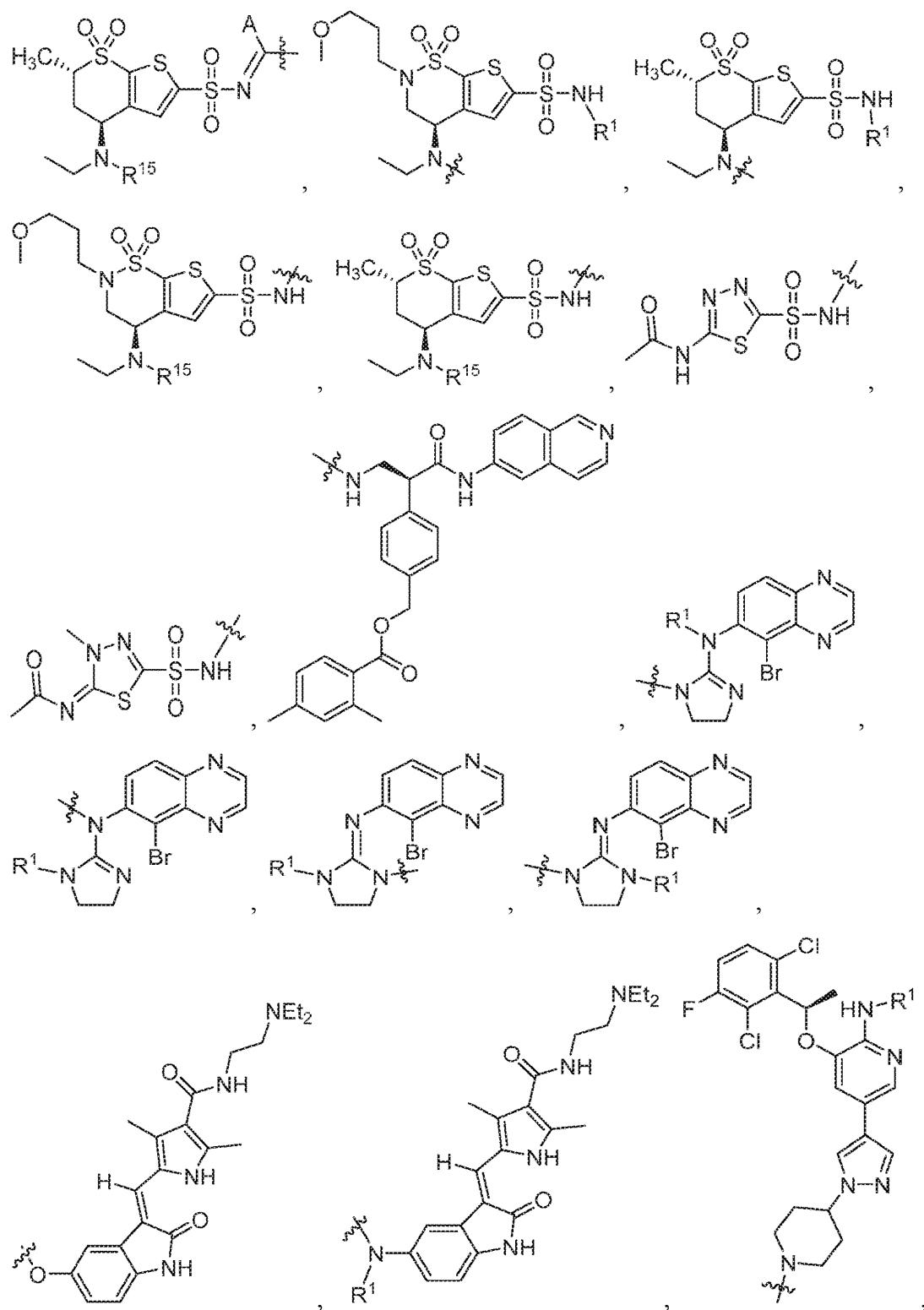
R³ L¹ L² A は、
【化 2 9 8】

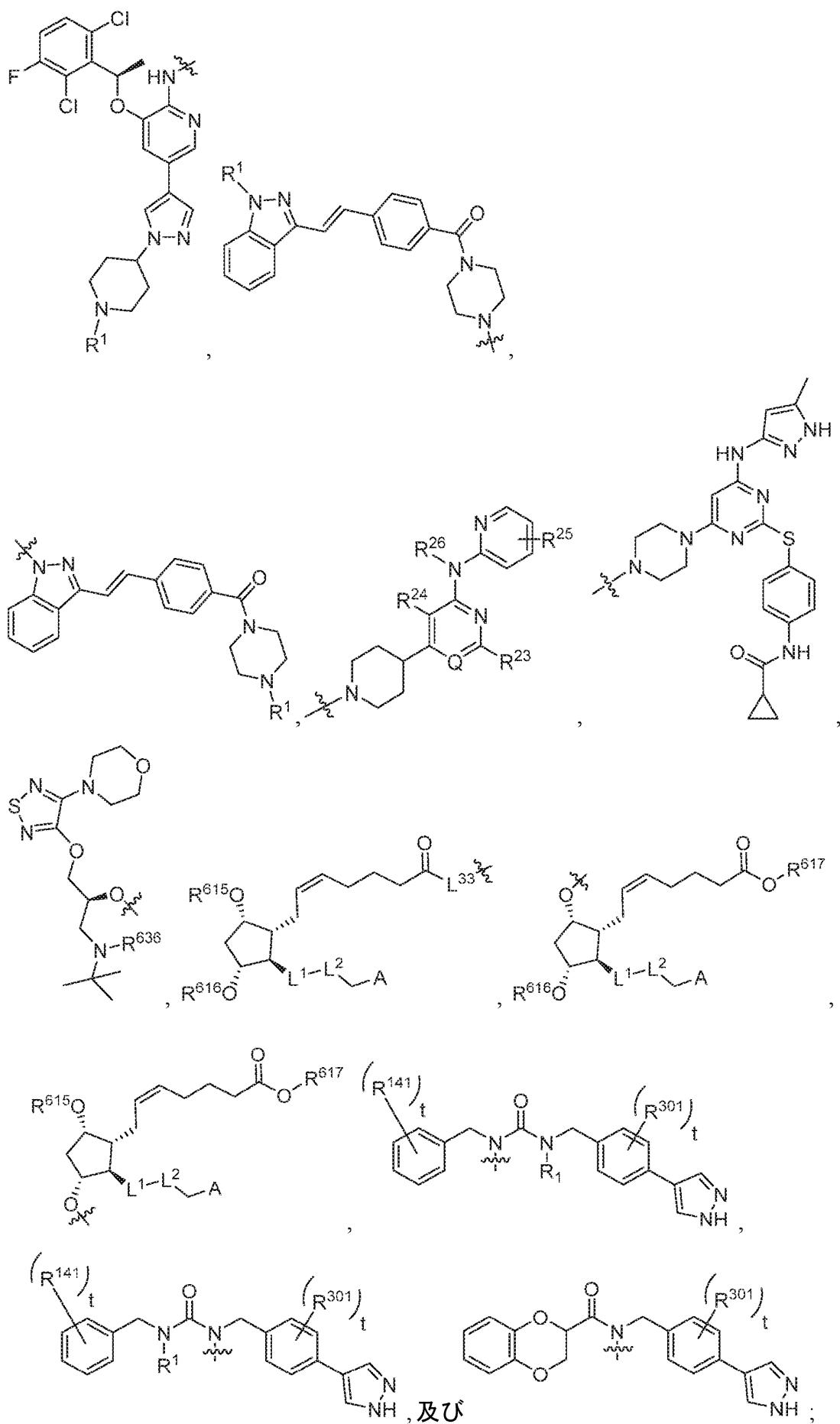






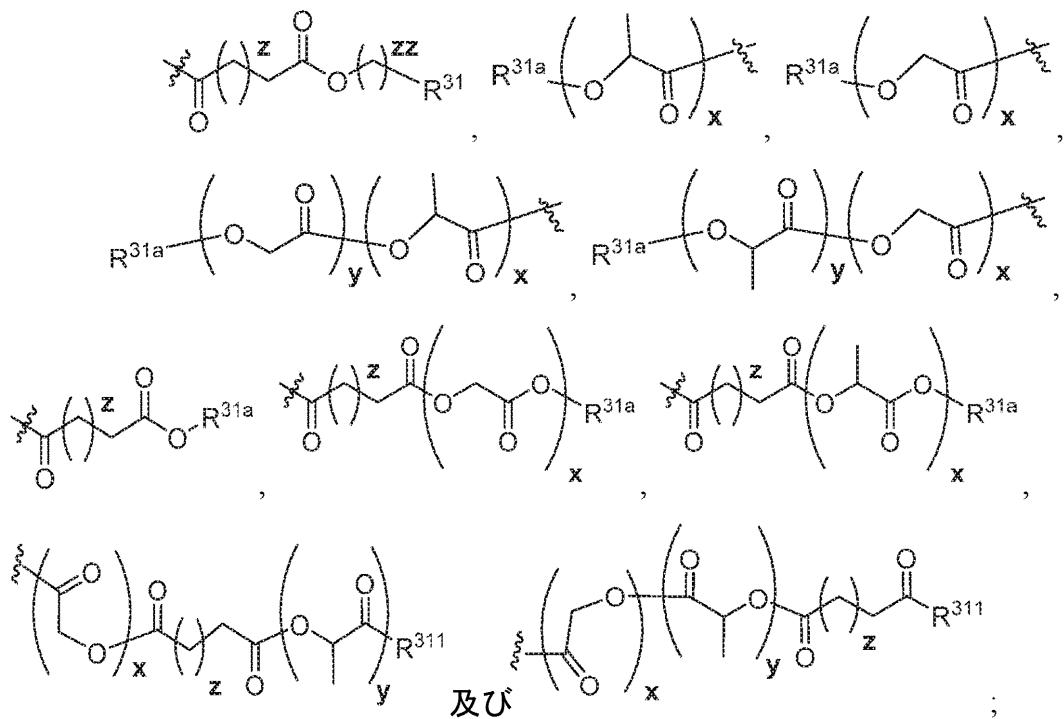






から選択され、

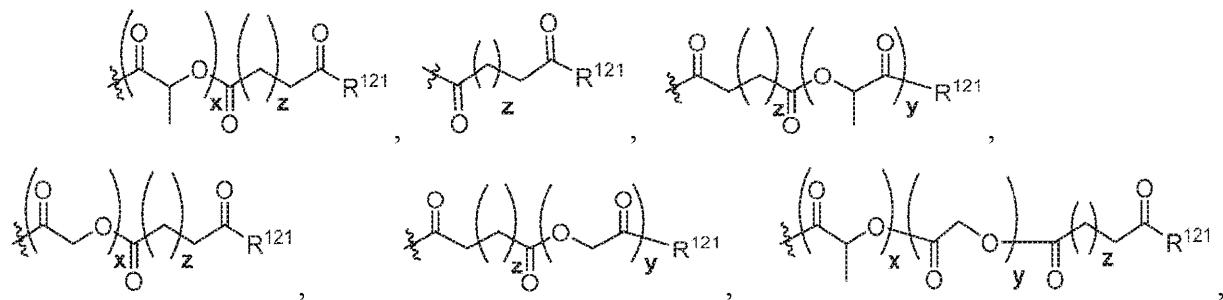
R³⁻²⁻³ は、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、ポリアミド、
 【化299】

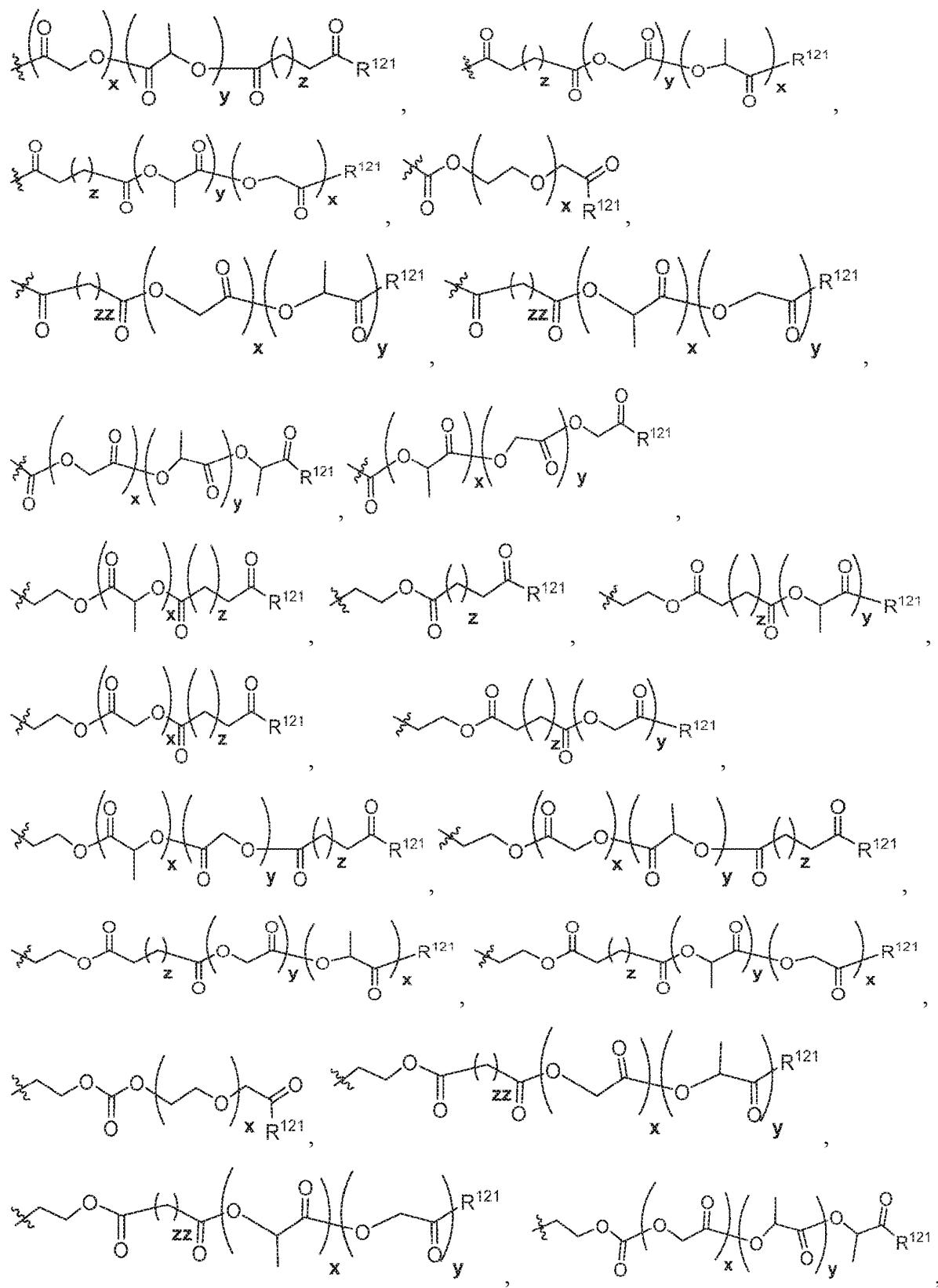


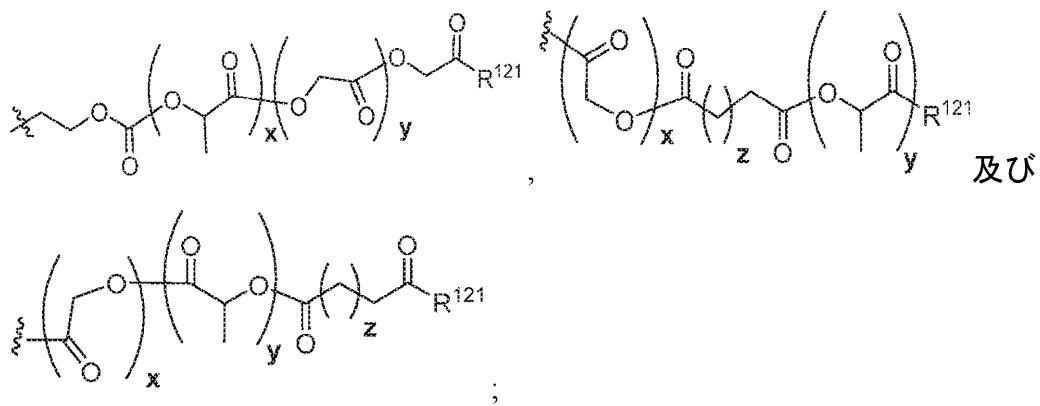
から独立して選択され、

R³⁻³⁻⁶ は、

【化300】







から選択され、

$R^{3 4 1 a}$ 及び $R^{3 4 1 b}$ は、水素及びアルキルから独立して選択され、

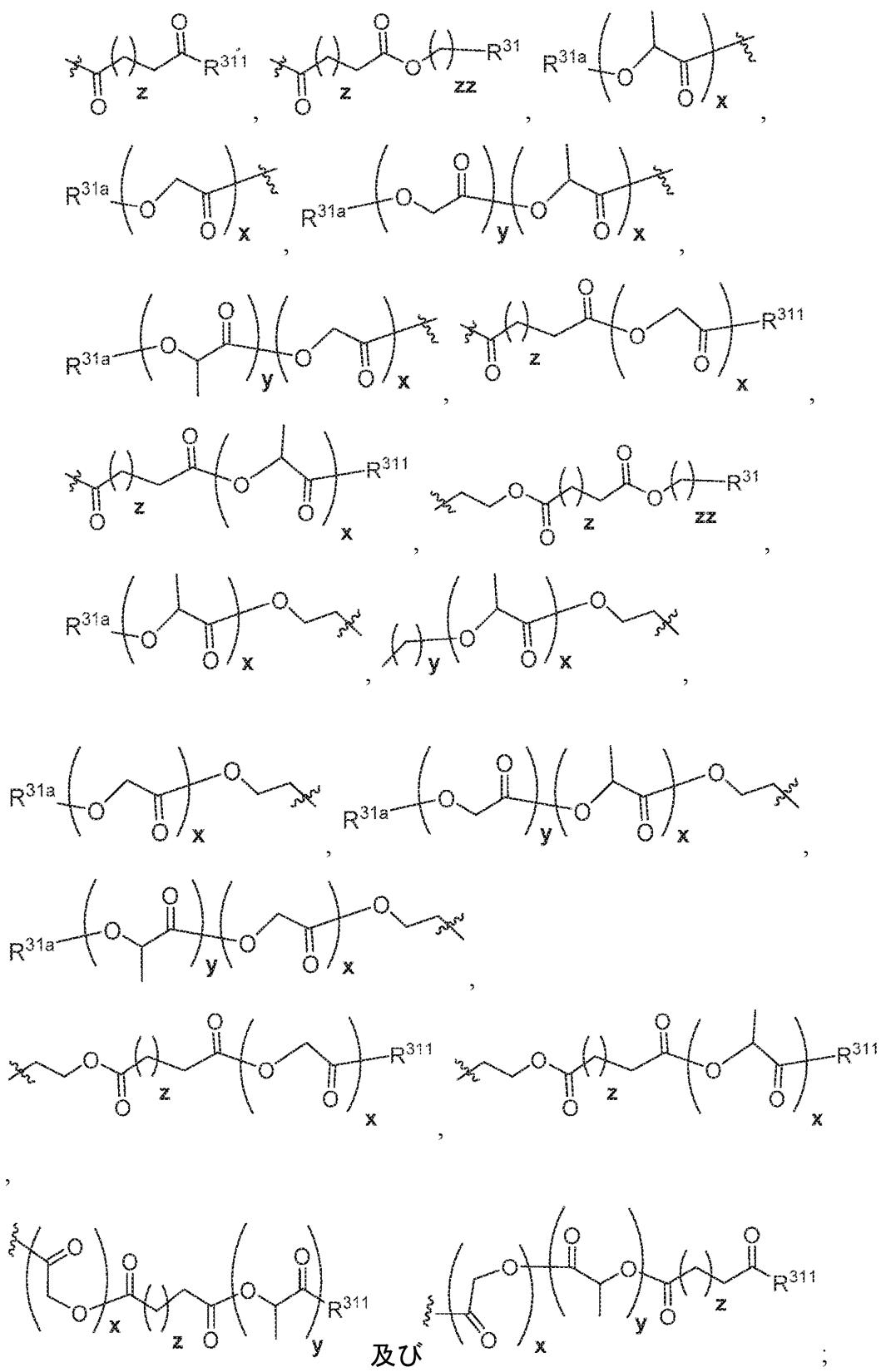
$R^{3 5 0}$ は、H、 $C_1 \sim C_{30}$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_{30}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{30}$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_{30}$ アルケニル、及び $R^{3 5 6}$ から選択され、ここで、 $R^{3 0 2}$ 、 $R^{3 3 3}$ 及び $R^{3 5 0}$ の少なくとも1つは $R^{3 5 6}$ であり、

$R^{3 5 6}$ は、

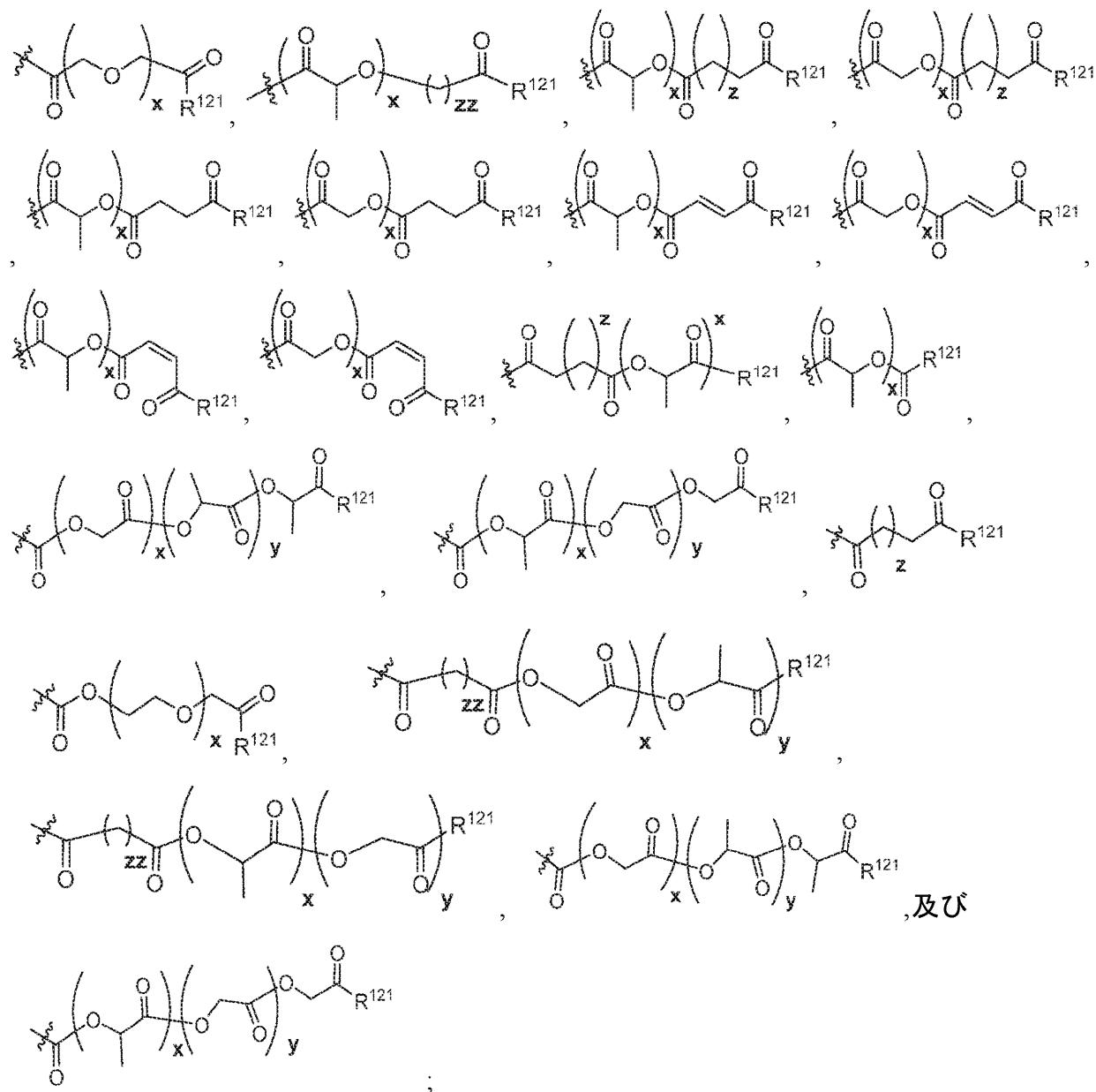
(i) ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミド、

(i i)

【化301】



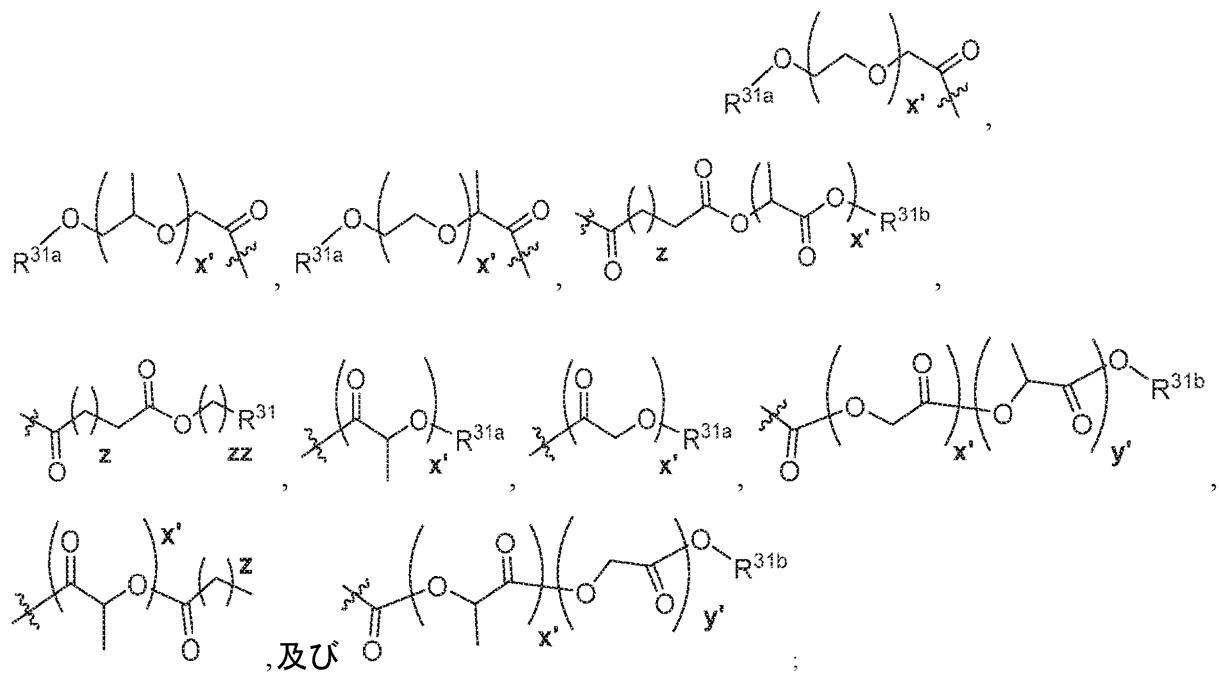
【化 3 0 2】



から選択され、

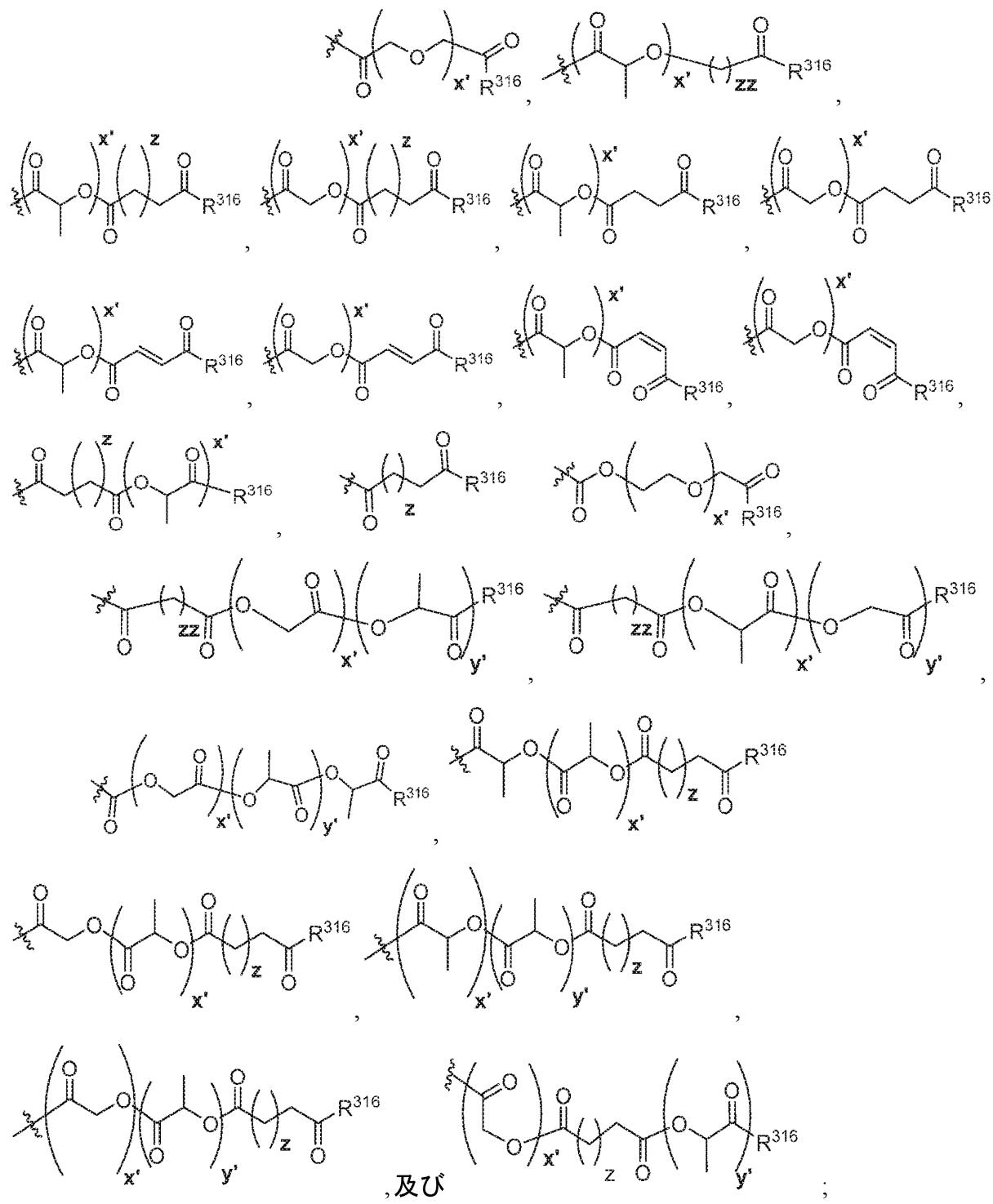
R³ R⁶ R⁴ は、アシル、カルボニル連結ポリエチレングリコール、カルボニル連結ポリプロピレングリコール、カルボニル連結ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、ポリアミド、

【化 3 0 3】



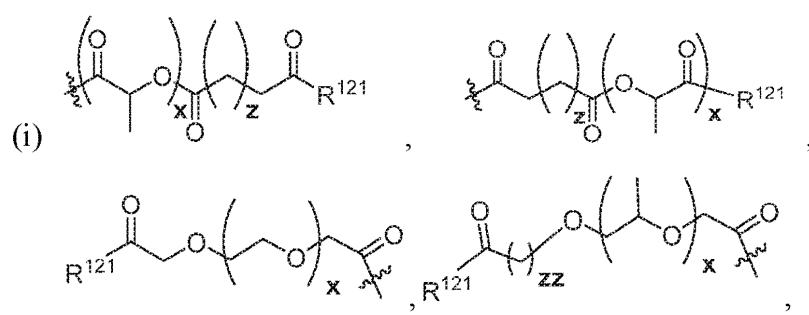
から選択され、
R 3 6 6 は、

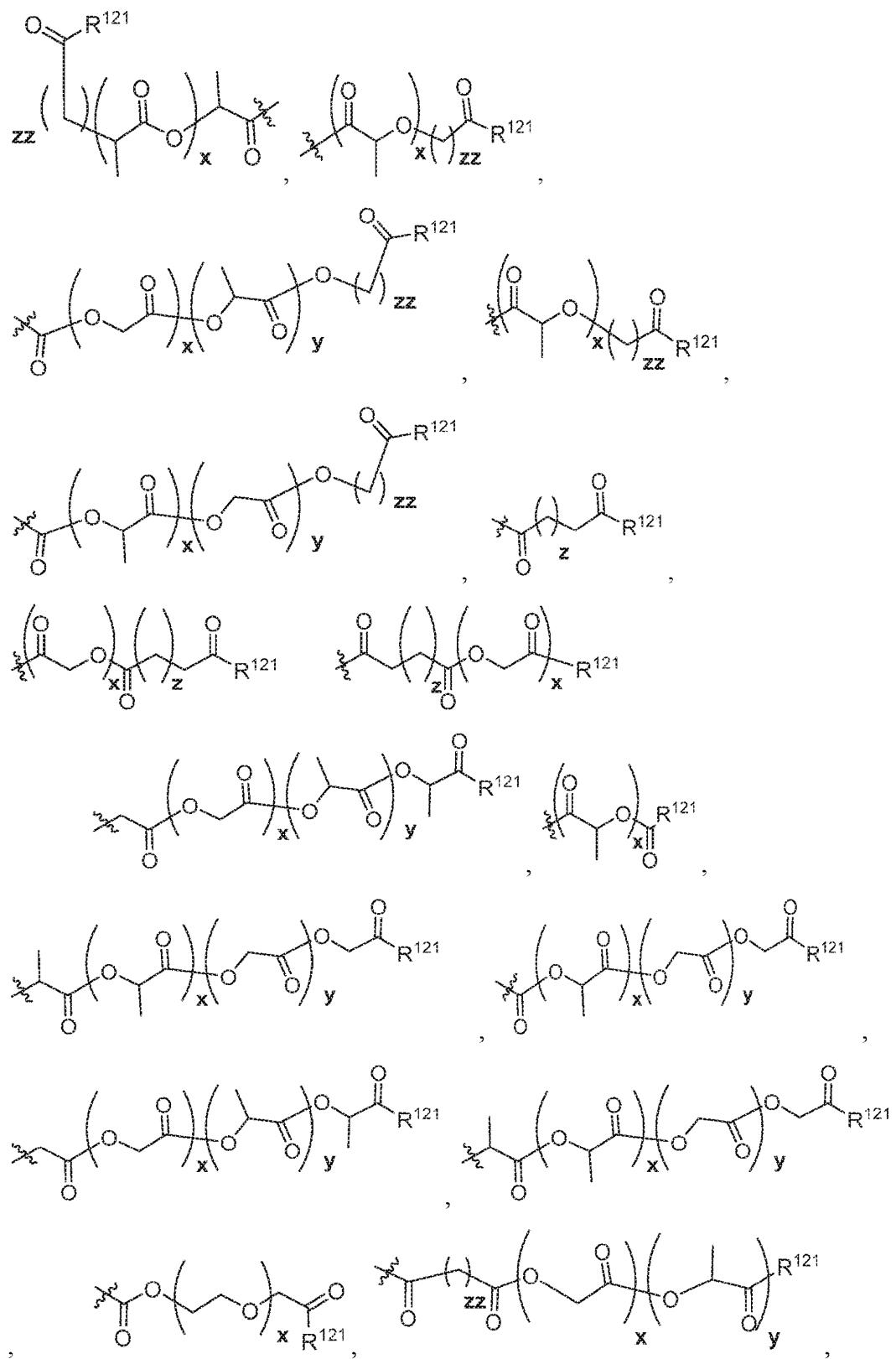
【化 3 0 4】

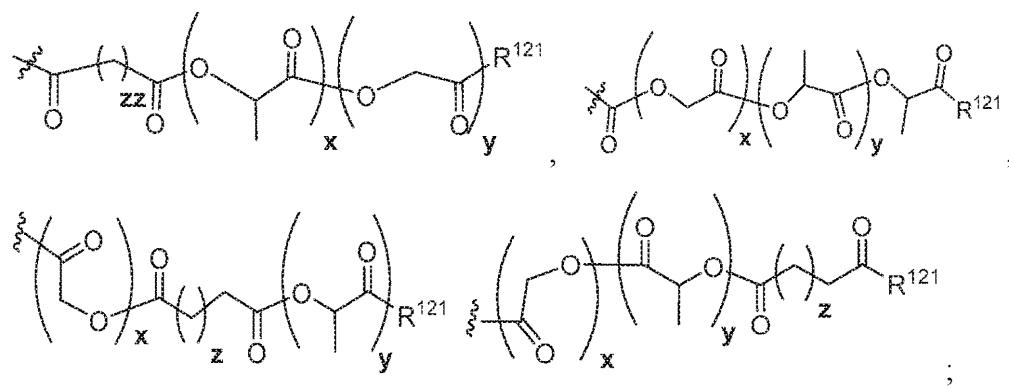


から選択され、
R³8¹は、
(i)

【化 3 0 5】

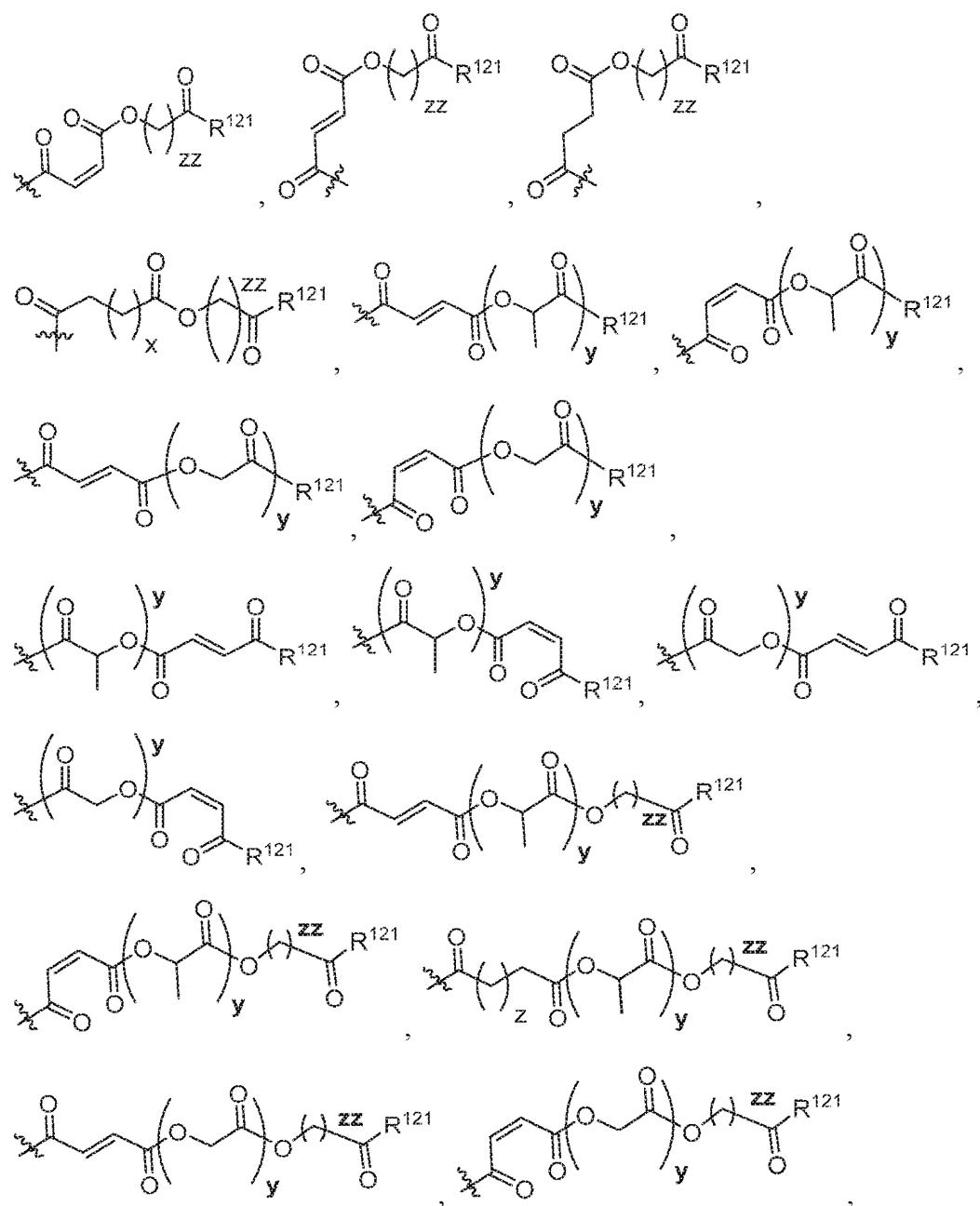


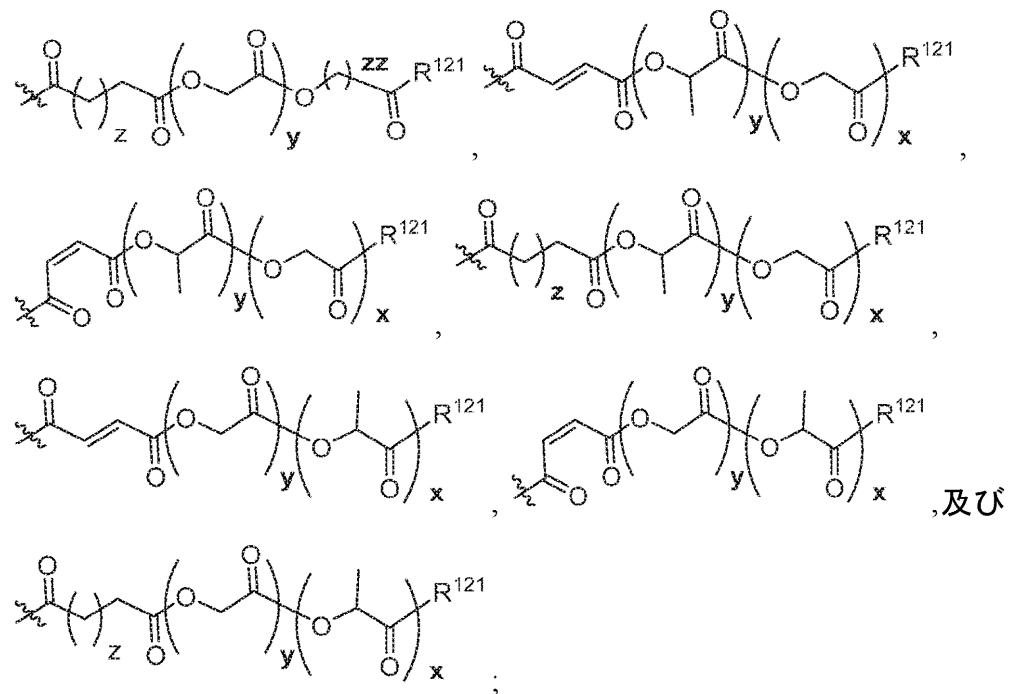




、並びに、

(i i)
【化 3 0 6】





から選択され、

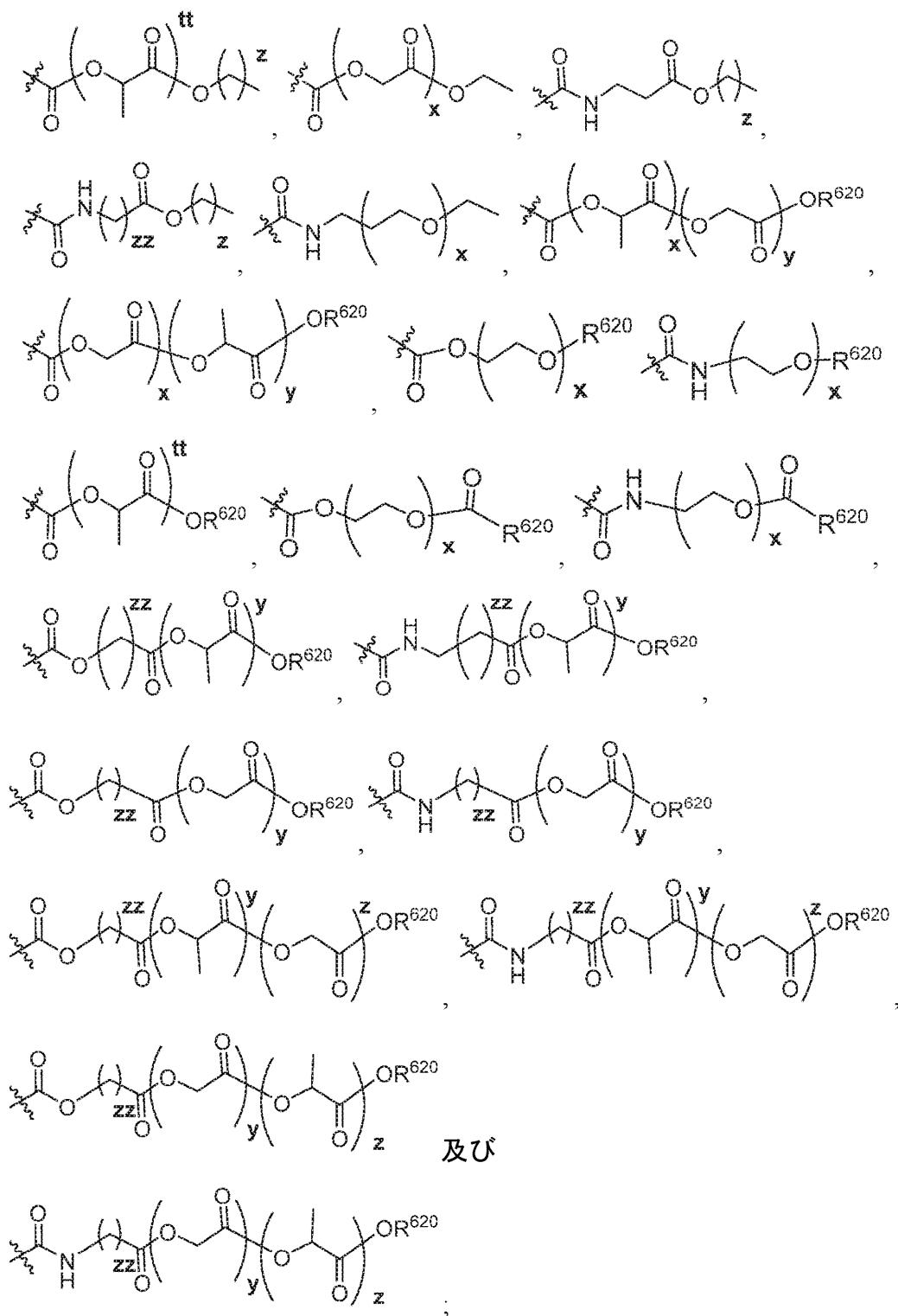
R^4 R^3 R^3 は、水素、-C(O)A、アシル、アリール、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルから選択され、

R 6 1 1 は、

(i) - C (O) O C ₅ ~ C ₃ ₀ アルキル R ⁵ 、 - C (O) O C ₂ ~ C ₃ ₀ アルケニル R ⁵ 、 - C (O) O C ₂ ~ C ₃ ₀ アルキニル R ⁵ 、 - C (O) O C ₄ ~ C ₃ ₀ アルケニルアルキニル R ⁵ 、 - C (O) O C ₅ ~ C ₃ ₀ アルキル、 - C (O) O C ₂ ~ C ₃ ₀ アルケニル、 - C (O) O C ₂ ~ C ₃ ₀ アルキニル、 及び - C (O) O C ₄ ~ C ₃ ₀ アルケニルアルキニル、

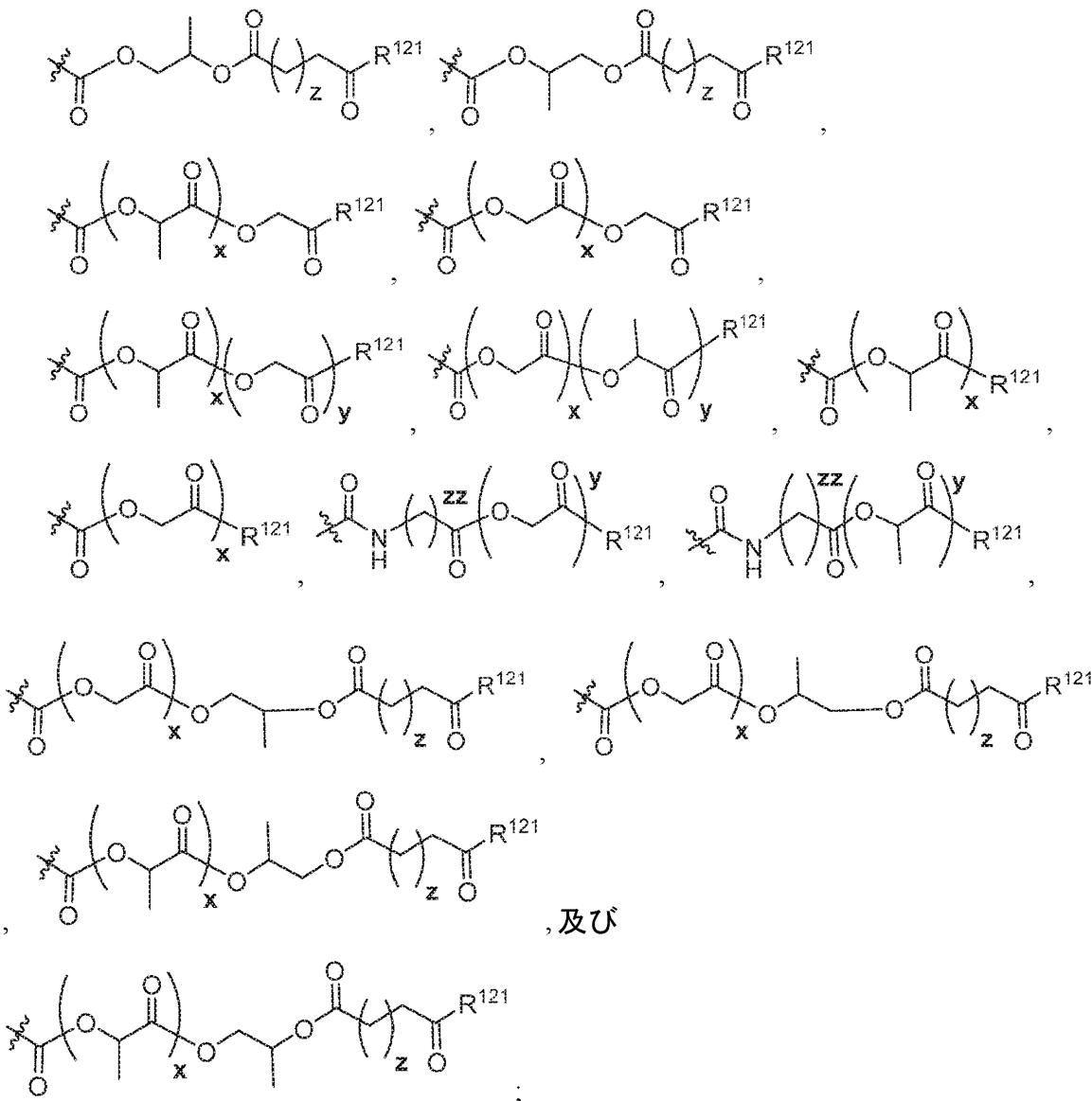
(i i) アルキル鎖上に少なくとも 1 つの R⁵ 置換基を有する - C (O) O C_{1 ~ 3}
 0 アルキル、アルケニル鎖上に少なくとも 1 つの R⁵ 置換基を有する - C (O) O C_{1 ~ 3}
 0 アルケニル、アルキニル鎖上に少なくとも 1 つの R⁵ 置換基を有する - C (O) O C_{1 ~ 3}
 0 アルキニル、

【化 3 0 7】



から選択され、
R⁶⁻¹⁻³ は、

【化 3 0 8】



から選択され、

R^{6 1 5} 及び R^{6 1 6} は、 - C (O) R^{6 1 8} 、 C (O) A 、 及び 水素 から 独立して 選択され、

R^{6 1 7} は、

(i) ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリプロピレンオキシド、ポリ乳酸、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)、ポリグリコール酸、ポリエステル、及びポリアミド、

(i i) - C_{1 0} ~ C_{3 0} アルキル R⁵ 、 - C_{1 0} ~ C_{3 0} アルケニル R⁵ 、 - C_{1 0} ~ C_{3 0} アルキニル R⁵ 、 - C_{1 0} ~ C_{3 0} アルケニルアルキニル R⁵ 、 - C_{1 0} ~ C_{3 0} アルキル、 - C_{1 0} ~ C_{3 0} アルケニル、 - C_{1 0} ~ C_{3 0} アルキニル、 及び - C_{1 0} ~ C_{3 0} アルケニルアルキニル、

(i i i) - (C H₂)₈ (C H)₂ C H₂ (C H)₂ (C H₂)₄ C H₃) 、 - (C H₂)₃ (C H C H C H₂)₆ C H₃) 、 - (C H₂)₄ (C H C H C H₂)₅ C H₃) 、 - (C H₂)₈ (C H C H C H₂)₃ C H₃) 、 ステアリドン酸、 y - リノレン酸、アラキドン酸、 ドコサテトラエン酸、 パルミトレン酸、 バクセン酸、 パウリン酸、 オレイン酸、 エライジン酸、 ゴンドイン酸、 エルカ酸、 ネルボン酸、 及び ミード酸 から 選択される 不飽和脂肪酸 残基、 並びに、

(i v) アルキル、 シクロアルキル、 シクロアルキルアルキル、 複素環、 ヘテロシク

ロアルキル、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルから選択され、R⁶⁻¹⁻⁸ は、

(i) -C₁₋₀ ~ C₃₋₀ アルキル R⁵、 -C₁₋₀ ~ C₃₋₀ アルケニル R⁵、 -C₁₋₀ ~ C₃₋₀ アルキニル R⁵、 -C₁₋₀ ~ C₃₋₀ アルケニルアルキニル R⁵、 -C₁₋₀ ~ C₃₋₀ アルキル、 -C₁₋₀ ~ C₃₋₀ アルケニル、 -C₁₋₀ ~ C₃₋₀ アルキニル、及び -C₁₋₀ ~ C₃₋₀ アルケニルアルキニル、並びに、

(ii) -(CH₂)₈(CH)₂CH₂(CH)₂(CH₂)₄CH₃)、 -(CH₂)₃(CHCHCHCH₂)₆CH₃)、 -(CH₂)₄(CHCHCHCH₂)₅CH₃)、 -(CH₂)₈(CHCHCHCH₂)₃CH₃)、ステアリドン酸、γ-リノレン酸、アラキドン酸、ドコサテトラエン酸、パルミトレイン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンドイン酸、エルカ酸、ネルボン酸及びミード酸から選択される不飽和脂肪酸残基

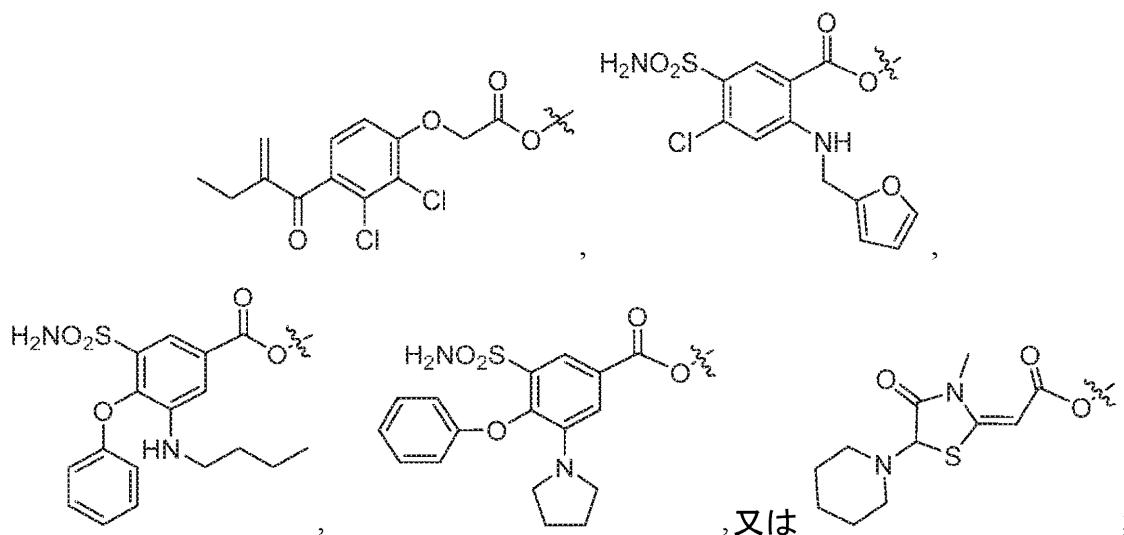
から選択され、

R⁶⁻²⁻⁰ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルから個別に選択され、

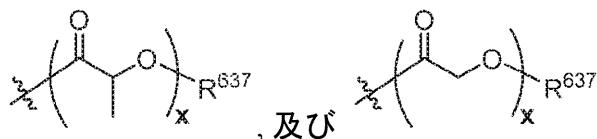
R⁶⁻²⁻² は、水素、ヒドロキシ、アミノ、A、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、又はステアロイルであり、

R⁶⁻²⁻⁴ は、

【化309】

であり、R⁶⁻³⁻⁶ は、 ·BR>B(O)A、

【化310】

から選択され、

R⁶⁻³⁻⁷ は、水素、-C(O)A、-C(O)アルキル、アリール、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルから選択され、

R⁷⁻⁰⁻¹ は、

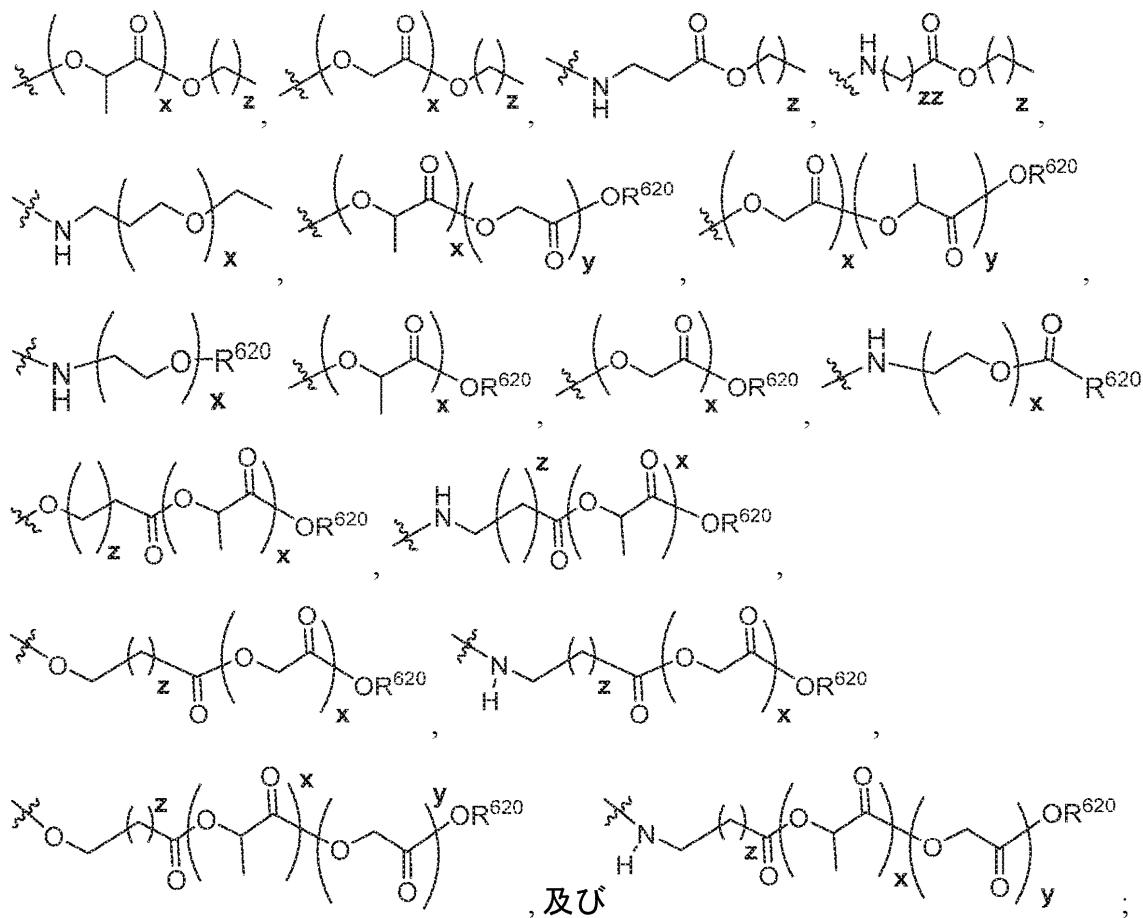
(i) - O C _{1~5} ~ C _{3~0} アルキル R ⁵ 、 - O C _{2~} C _{3~0} アルケニル R ⁵ 、 - O C _{2~} C _{3~0} アルキニル R ⁵ 、 - O C _{4~} C _{3~0} アルケニルアルキニル R ⁵ 、 - O C _{1~5~} C _{3~0} アルキル、 - O C _{2~} C _{3~0} アルケニル、 - O C _{2~} C _{3~0} アルキニル、 及び - O C _{4~} C _{3~0} アルケニルアルキニル、

(i i) アルキル鎖上に少なくとも 1 つの R ⁵ 置換基を有する - O C _{1~5~} C _{3~0} アルキル、 アルケニル鎖上に少なくとも 1 つの R ⁵ 置換基を有する - O C _{1~} C _{3~0} アルケニル、 及びアルキニル鎖上に少なくとも 1 つの R ⁵ 置換基を有する - O C _{1~} C _{3~0} アルキニル

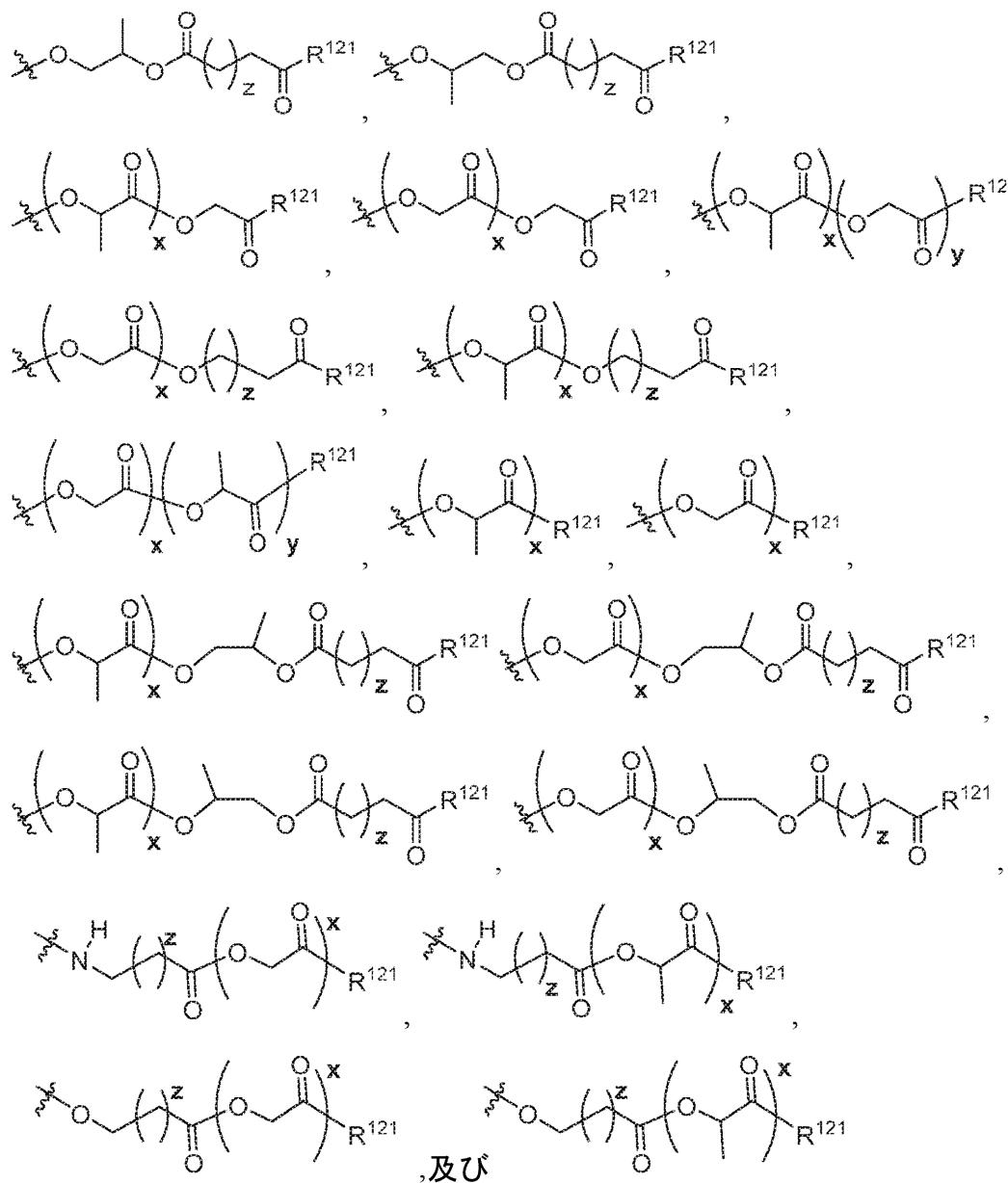
(i i i) - (O C H ₂ C (O)) _{1~2~0} O C _{1~3~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~2~0} O C _{1~3~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} O C _{1~3~0} アルキル、 - (O C H ₂ C (O)) _{4~2~0} O C _{1~3~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{4~2~0} O C _{1~3~0} アルキル、 - (O C H ₂ C (O)) _{1~2~0} O C _{1~1~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~2~0} O C _{4~1~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~2~0} O C _{4~1~0} アルキル、 - (O C H ₂ C (O)) _{1~2~0} O H 、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~2~0} O H 、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} O H 、 - (O C H ₂ C (O)) _{4~2~0} O H 、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{4~2~0} O H 、 - (O C H ₂ C (O)) _{4~1~0} O H 、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{4~1~0} O H 、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{4~1~0} O C _{1~1~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} O C _{1~1~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} O C _{4~1~0} アルキル、 - (O C H ₂ C (O)) _{1~1~0} O C _{4~1~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} O C _{4~1~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} O C _{4~1~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} O C _{4~1~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} O C _{4~1~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} O C _{1~3~0} アルキル、 - (O C H ₂ C (O)) _{2~1~0} (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} O C _{1~3~0} アルキル、 - (O C H ₂ C (O)) _{1~1~0} (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} O C _{1~3~0} アルキル、 - (O C H ₂ C (O)) _{1~1~0} O C _{1~1~2} アルキル、 - (O C H ₂ C (O)) _{1~1~0} (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} (O C H ₂ C (O)) _{1~1~0} O C _{1~3~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} (O C H ₂ C (O)) _{2~1~0} O C _{1~3~0} アルキル、 - (O C H (C H ₃) C (O)) _{2~1~0} (O C H ₂ C (O)) _{1~1~0} O C _{1~1~2} アルキル、 及び - (O C H (C H ₃) C (O)) _{1~1~0} (O C H ₂ C (O)) _{1~1~0} O C _{4~2~2} アルキル

(i v) ポリプロピレングリコール、 ポリプロピレンオキシド、 ポリ乳酸、 ポリ(乳酸 - コ - グリコール酸)、 ポリグリコール酸、 ポリエステル、 ポリアミド、

【化311】



【化312】



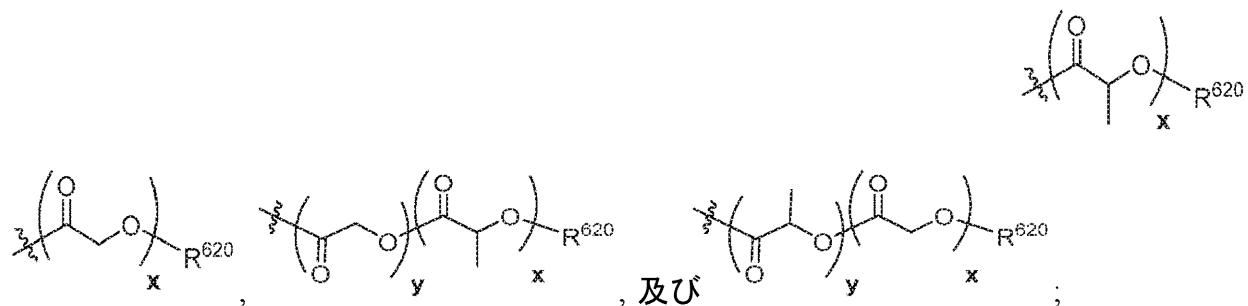
、並びに、

(i i) - OH

から選択され、

ここで、R⁶₁ 及び R⁶₂ が両方とも水素である場合、R⁷₄⁰ は - OH になり得ず、
R⁷₅¹ 及び R⁷₅² は、水素、

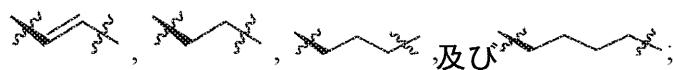
【化313】



から独立して選択され、

L¹ は、

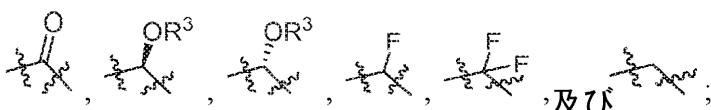
【化314】



から選択され、

L² は、

【化315】



から選択され、

L⁴ は、結合、アルキル、アルケニル、アルキニル、-C(O)-、-C(S)-、-NH、-N(アルキル)-、-O-、又はアルキル-C(O)-であり、

L⁵ は、二重結合、アルキル、又はアルケニルであり、

L⁶ は、-O-、-NH-、-N(アルキル)_{1~4}-、-C(O)O-、-S-、-C(O)-及び-O-C(O)-から選択され、

L¹⁰ は、-O-、-NH-、又は-N(アルキル)-であり、

L³³ は、結合、-OC_{1~C30}アルキル-O-、-NHC_{1~C30}アルキル-NH-、N(アルキル)C_{1~C30}アルキル-NH-、-NHC_{1~C30}アルキル-N(アルキル)-、-N(アルキル)C_{1~C30}アルキル-N-(アルキル)-、-O-C_{1~C30}アルケニル-O-、-NHC_{1~C30}アルケニル-O-、N(アルキル)C_{1~C30}アルケニル-O-、-NHC_{1~C30}アルケニル-NH-、N(アルキル)C_{1~C30}アルケニル-NH-、-NHC_{1~C30}アルケニル-N(アルキル)-、(アルキル)C_{1~C30}アルケニル-N-(アルキル)-、-O-C_{1~C30}アルキル-O-、-NHC_{1~C30}アルキニル-O-、N(アルキル)C_{1~C30}アルキニル-O-、-NHC_{1~C30}アルキニル-NH-、N(アルキル)C_{1~C30}アルキニル-NH-、-NHC_{1~C30}アルキニル-N(アルキル)-、及び-N(アルキル)C_{1~C30}アルキニル-N-(アルキル)-から選択され、Aは、H、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシ、及びアルキルオキシから選択され、

Qは、N、CH及びCR^{2~3}から選択され、

Yは、CR^{1~50}又はNであり、

Zは、CR^{1~30}又はNであり、

tは、0、1、2、3及び4から独立して選択され、

t_tは、4、5、6、7、8、9及び10から選択され、

a、b及びcは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29又は30から独立して選択され、ここで、a及びcは両方が0になり得ず、

x及びyは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29又は30から独立して選択され、

zは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20から独立して選択され、

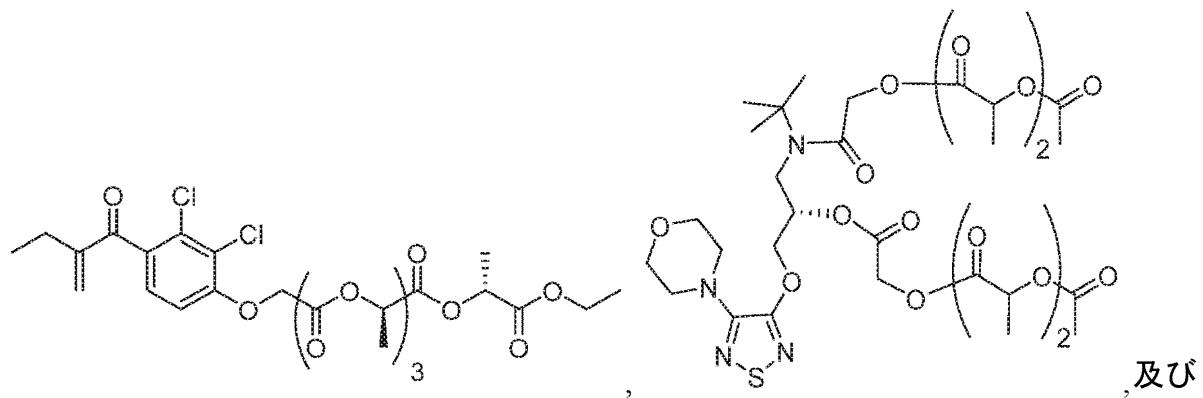
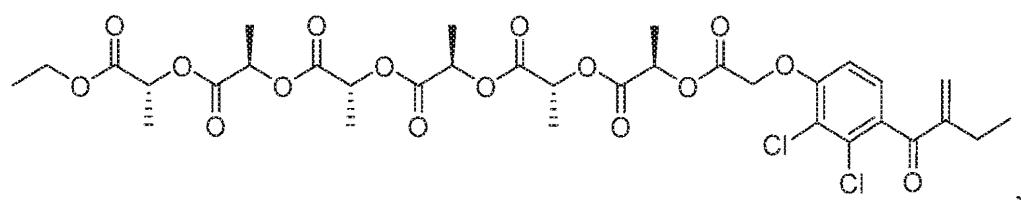
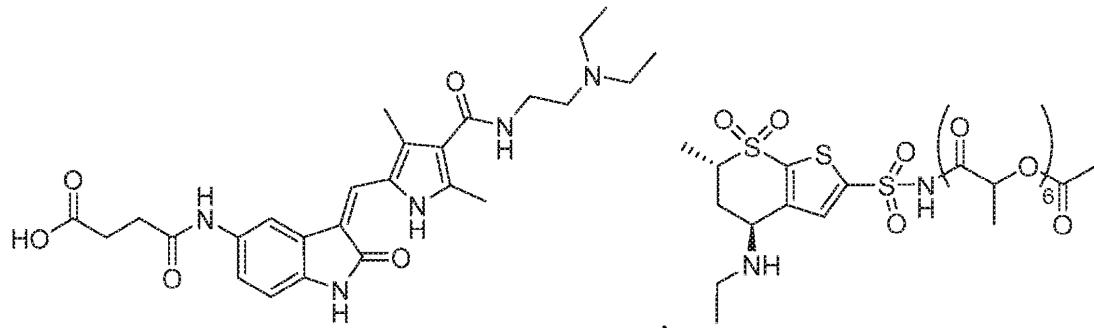
z_zは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20から独立して選択される、

固体凝集マイクロ粒子。

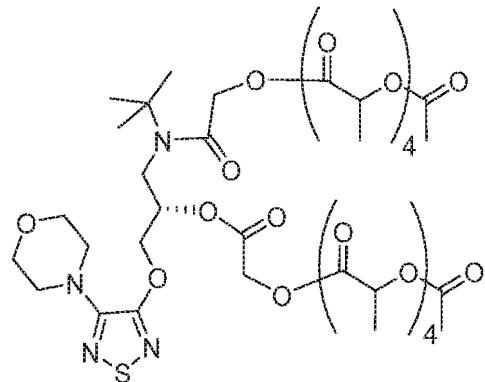
項 2.

前記プロドラッグが、

【化 3 1 6】



及び

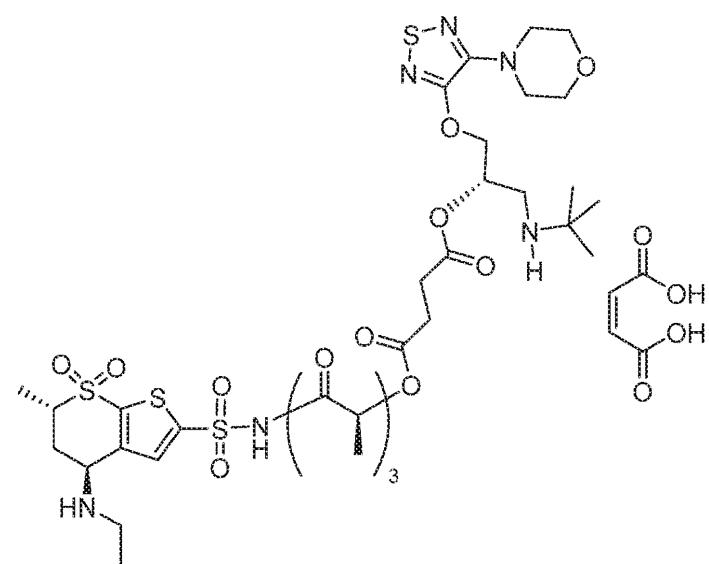


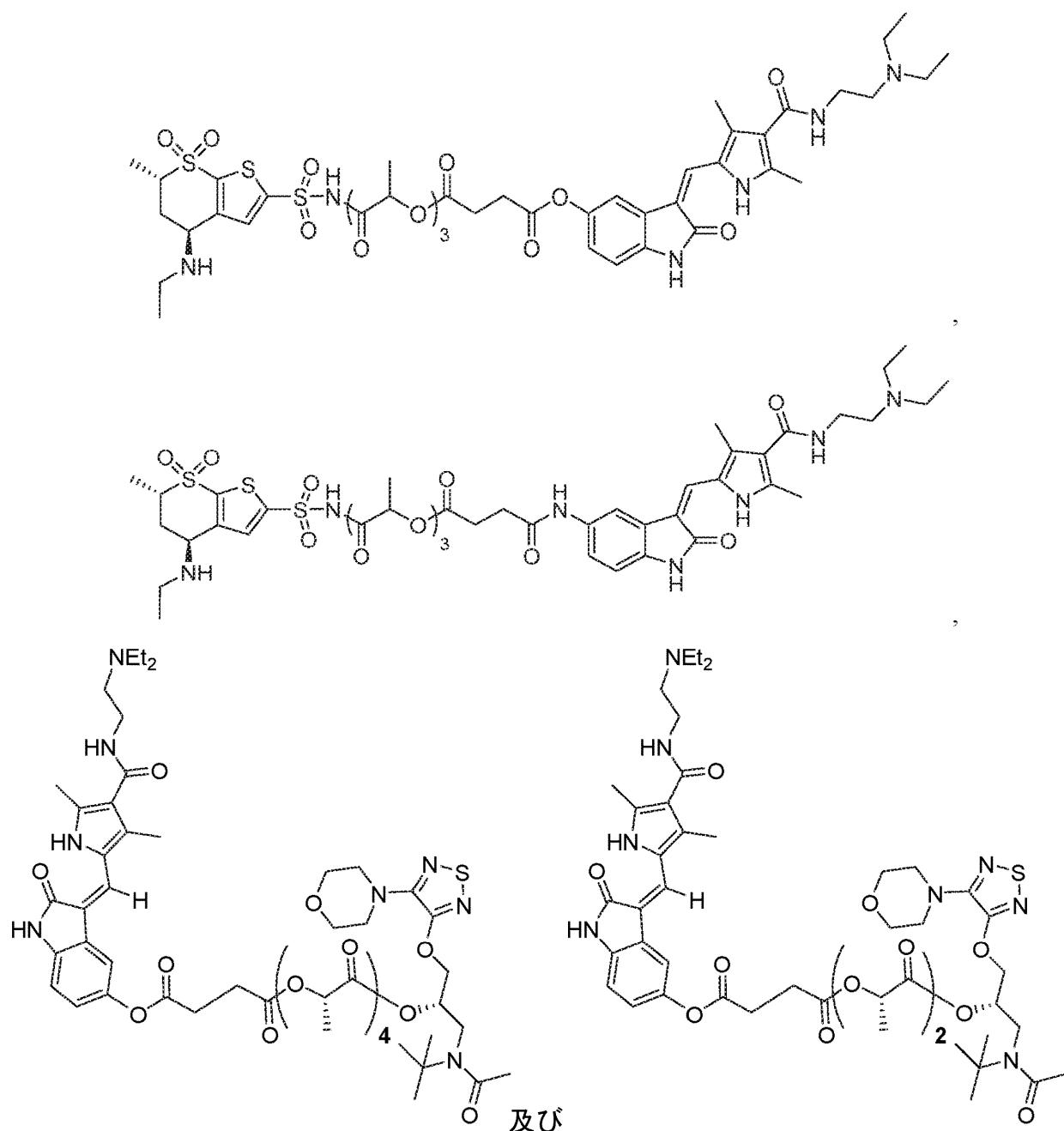
から選択される、項 1 に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 3.

前記プロドラッグが、

【化 3 1 7】





から選択される、項 1 に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 4.

硝子体内、角膜実質内、前房内、テノン囊下、網膜下、球後、球周囲、脈絡膜上、脈絡膜下、結膜、結膜下、強膜上、後強膜近傍、角膜周囲及び涙管注射からなる群から選択される投与経路に適する、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 5.

前記少なくとも 1 つのペレットにより、少なくとも 4 ヶ月、少なくとも 5 ヶ月、少なくとも 6 ヶ月、少なくとも 7 ヶ月、少なくとも 8 ヶ月、少なくとも 9 ヶ月、又は少なくとも 10 ヶ月の持続薬物送達が可能である、項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 6.

前記マイクロ粒子が P L G A 及び P L G A - P E G を含む、項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 7.

前記 P L G A / P L G A - P E G の比が約 99 / 1 である、項 6 に記載の固体凝集マイ

クロ粒子。

項 8 .

前記マイクロ粒子が P L A 及び P L G A - P E G を含む、項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 9 .

前記 P L A / P L G A - P E G の比が約 9 9 / 1 である、項 8 に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 1 0 .

前記マイクロ粒子が P L G A 、 P L A 及び P L G A - P E G を含む、項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 1 1 .

前記 P L A / P L G A / P L G A - P E G の比が、約 5 / 9 5 / 1 、 1 0 / 9 0 / 1 、 1 5 / 8 5 / 1 、 2 0 / 8 0 / 1 、 2 5 / 7 5 / 1 、 3 0 / 7 0 / 1 、 3 5 / 6 5 / 1 、 4 0 / 6 0 / 1 、 4 5 / 5 5 / 1 、 4 0 / 6 0 / 1 、 4 5 / 5 5 / 1 、 5 0 / 5 0 / 1 、 5 5 / 4 5 / 1 、 6 0 / 4 0 / 1 、 6 5 / 3 5 / 1 、 7 0 / 3 0 / 1 、 7 5 / 2 5 / 1 、 8 0 / 2 0 / 1 、 8 5 / 1 5 / 1 、 9 0 / 1 0 / 1 、 9 5 / 5 / 1 又は 1 0 0 / 1 / 1 である、項 1 0 に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 1 2 .

前記マイクロ粒子が、(i) P L G A と、(i i) P L G A ((i i) 中の P L G A は(i) 中の P L G A とは異なるラクチド対グリコリド比を有する)と、(i i i) P L G A - P E G とを含む、項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 1 3 .

前記 P L A が酸でエンドキャップされている、項 8 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 1 4 .

前記 P L A がエステルでエンドキャップされている、項 8 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 1 5 .

前記 P L G A - P E G が P L G A 4 5 k - P E G 5 k である、項 6 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子。

項 1 6 .

少なくとも 1 つの生分解性ポリマーにカプセル化された治療剤、及び表面界面活性剤を含む、凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子であって、

前記マイクロ粒子が 1 0 μ m ~ 6 0 μ m の平均直径を有し、

(i) 全体積に対する空所の比率による空隙率が 1 0 % 未満の固体コアを有し、

(i i) 穏やかな条件下で処理して表面界面活性剤を除去した修飾表面を有し、

(i i i) 処理されて前記マイクロ粒子に付着した空気又は気体が除去又は減少され、

(i v) i n v i v o で凝集して、i n v i v o で少なくとも 1 ヶ月の持続薬物送達が可能な少なくとも 5 0 0 μ m の少なくとも 1 つのペレットを形成することが可能である、

凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 1 7 .

前記マイクロ粒子が P L A 及び P L G A - P E G を含む、項 1 6 に記載の凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 1 8 .

前記 P L A / P L G A - P E G の比が約 9 9 / 1 である、項 1 7 に記載の凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 1 9 .

前記マイクロ粒子が P L G A 及び P L G A - P E G を含む、項 1 6 に記載の凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 2 0 .

前記 P L G A / P L G A - P E G の比が約 9 9 / 1 である、項 1 9 に記載の凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 2 1 .

前記マイクロ粒子が P L G A と、 P L A と、 P L G A - P E G とを含む、項 1 6 に記載の凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 2 2 .

前記マイクロ粒子に付着した空気又は気体が、真空、賦形剤添加、及び超音波処理から選択される少なくとも 1 つのプロセスによって除去又は減少される、凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 2 3 .

前記マイクロ粒子が、約 1 分間 ~ 9 0 分間にわたり、4 0 トル未満、3 0 トル未満、2 5 トル未満、2 0 トル未満、1 0 トル未満、又は 5 トル未満の圧力で真空により処理された、項 1 6 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 2 4 .

前記マイクロ粒子が、糖水溶液に懸濁することによって賦形剤で処理され、少なくとも 3 0 分間、少なくとも 2 0 分間、少なくとも 1 0 分間、又は少なくとも 5 分間にわたり超音波で処理された、項 1 6 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 2 5 .

前記マイクロ粒子が、少なくとも 5 分間、1 0 分間、2 0 分間又は 3 0 分間にわたり超音波処理で処理された、項 1 6 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 2 6 .

前記治療剤が項 1 に列挙されるプロドラッグの 1 つである、項 1 6 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 2 7 .

前記治療剤が、チボシニブ(Tivosinib)、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、セマキシニブ、バタラニニブ(Vatalaninib)、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、クリゾチニブ、ルキソリチニブ、パンデタニブ、ベムラフェニブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、レゴラフェニブ、ビスマデギブ、及びポナチニブから選択される、項 1 6 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の凍結乾燥された又は再構成可能な固体凝集マイクロ粒子。

項 2 8 .

緑内障、滲出型加齢黄斑変性、萎縮型加齢黄斑変性、眼内圧の増加と関係する障害、高い眼内圧によって引き起こされる視神経損傷、及び糖尿病性網膜症から選択される眼障害の治療方法であって、それを必要とする宿主に項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子を投与することを含み、前記固体凝集マイクロ粒子が眼に注射され、i n v i v o で凝集して、ペレットが視力を著しく損なわないように実質的に視軸の外に留まるような方法で、少なくとも 4 ヶ月にわたって持続薬物送達を提供する少なくとも 5 0 0 μ m の少なくとも 1 つのペレットを形成する、眼障害の治療方法。

項 2 9 .

緑内障、滲出型加齢黄斑変性、萎縮型加齢黄斑変性、眼内圧の増加と関係する障害、高い眼内圧によって引き起こされる視神経損傷、及び糖尿病性網膜症から選択される眼障害の治療を必要とする宿主における眼障害の治療用医薬の製造における、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子の使用であって、前記固体凝集マイクロ粒子が眼に注射され、i n v i v o で凝集して、ペレットが視力を著しく損なわないように実質的に視軸の外に留まるような方法で、少なくとも 4 ヶ月にわたって持続薬物送達を提供する少なくとも 5 0 0 μ m の少なくとも 1 つのペレットを形成する、使用。

項 3 0 .

緑内障、滲出型加齢黄斑変性、萎縮型加齢黄斑変性、眼内圧の増加と関係する障害、高い眼内圧によって引き起こされる視神経損傷、及び糖尿病性網膜症から選択される眼障害の治療を必要とする宿主における眼障害の治療のための項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の固体凝集マイクロ粒子であって、前記固体凝集マイクロ粒子が眼に注射され、in vivoで凝集して、ペレットが視力を著しく損なわないように実質的に視軸の外に留まるような方法で、少なくとも 4 ヶ月にわたって持続薬物送達を提供する少なくとも 500 μm の少なくとも 1 つのペレットを形成する、固体凝集マイクロ粒子。

項 3 1 .

少なくとも 1 つの生分解性ポリマーにカプセル化された治療活性化合物の薬理活性物質、及び親水性ポリマーに共有結合した少なくとも 1 つの疎水性ポリマーを含む、固体凝集マイクロ粒子であって、

前記マイクロ粒子が平均直径 10 μm ~ 60 μm、及び表面界面活性剤を有し、

(i) 全体積に対する空所の比率による空隙率が 10 % 未満である固体コアを有し、

(ii) 約 18 未満の温度の穏やかな条件下で処理して、表面界面活性剤を除去した修飾表面を有し、

(iii) in vivo で凝集して、in vivo で少なくとも 3 ヶ月にわたって持続薬物送達をもたらすことが可能な少なくとも 500 μm の少なくとも 1 つのペレットを in vivo で形成することが可能であり、

(iv) 前記活性物質が、チボシニブ(Tivosinib)、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、セマキシニブ、バタラニニブ(Vatalaninib)、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、クリゾチニブ、ルキソリチニブ、パンデタニブ、ベムラフェニブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、レゴラフェニブ、ビスマデギブ、及びポナチニブから選択される、

固体凝集マイクロ粒子。

本明細書は本発明の実施形態を参照して記載されている。しかしながら、添付の特許請求の範囲に記載されるような本発明の範囲を逸脱することなく、様々な修正及び変更を行うことができる事が当業者には理解される。したがって、本明細書は限定的意味ではなく例示的意味で考えられ、全てのかかる修正が本発明の範囲に含まれることが意図される。