

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-509728
(P2025-509728A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/56 (2017.01)	A 6 1 K	47/56	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	47/69 (2017.01)	A 6 1 K	47/69	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	9/19 (2006.01)	A 6 1 K	9/19		
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全99頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-555102(P2024-555102)	(71)出願人	506166572	エイエヌピー テクノロジーズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 デラウェア 1 9 7 1 1 , ニューアーク, インターチェンジ ブルバード 8 2 4	
(86)(22)出願日	令和5年3月13日(2023.3.13)				
(85)翻訳文提出日	令和6年11月18日(2024.11.18)				
(86)国際出願番号	PCT/US2023/015121				
(87)国際公開番号	WO2023/177629	(74)代理人	100118902	弁理士 山本 修	
(87)国際公開日	令和5年9月21日(2023.9.21)				
(31)優先権主張番号	63/319,585	(74)代理人	100106208		
(32)優先日	令和4年3月14日(2022.3.14)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100196508	弁理士 宮前 徹	
(31)優先権主張番号	63/335,408				
(32)優先日	令和4年4月27日(2022.4.27)	(74)代理人	100122644		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(31)優先権主張番号	63/382,149	(74)代理人	100220098	弁理士 寺地 拓己	
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ポリマーナノ凝集体医薬組成物およびその使用

(57)【要約】

本開示は、疾患を処置または予防する医薬組成物を対象とする。本医薬組成物は、ポリマーと非水溶性または難水溶性である少なくとも1種の生物活性剤を有するポリマー-薬物ナノ凝集体を含むことができる。ポリマーは水溶性であり、Hまたは疎水性部分により修飾された少なくとも1つの第1の末端基、および親水性部分により修飾された第2の末端基を含み、修飾された対称または非対称分岐ポリマーとすることができる。本開示はまた、本明細書において開示されている医薬組成物を使用する、免疫障害、感染症およびがんのうちの1つまたは複数を含む疾患を処置または予防する方法を対象とする。本医薬組成物はワクチンまたはワクチンのアジュバントとすることができる。

【選択図】 図 1 5

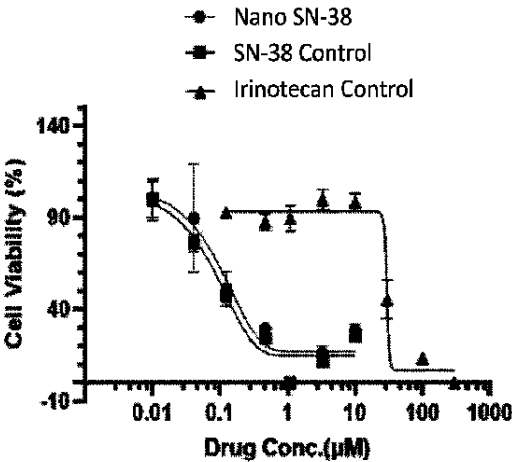


FIG. 15

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリマーおよび非水溶性または難水溶性の少なくとも 1 種の生物活性剤を含むナノ凝集体を含み、かつ医薬用の適切な担体を含んでもよい、医薬組成物であって、

水溶液中に少なくとも 1 mg / mL の前記生物活性剤が生じるように、前記医薬組成物が前記水溶液に可溶性であり、

前記ポリマーが水溶性であり、

前記ポリマーが、

H または疎水性部分により修飾された少なくとも 1 つの第 1 の末端基、および親水性部分により修飾された第 2 の末端基を含む第 1 のポリマーであって、前記第 1 の末端基が、1 % ~ 99 % の範囲の H、および 1 ~ 約 22 個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含む前記 1 % ~ 99 % の範囲の疎水性部分を含み、前記第 2 の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、第 1 のポリマー、あるいは

1 種または複数のヒドロキシルデンドリマー (HD) ; エチレンジアミン-コアポリ (アミドアミン) (PAMAM) ヒドロキシル末端第 4、5、6、7、8、9、10 世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ; ポリ (エチレングリコール) (PEG) ; ポリ (乳酸) (PLA) ; ポリ (乳酸-co-グリコール酸) (PLGA) ; ポリ (プロピレンオキシド) (PPO) ; ポリ (カプロラクトン) (PCL) ; Pluronic (登録商標) (PPO-PEO) ; ポリ (γ-L-グルタミン酸) (PGA) ; ポリ (L-フェニルアラニンエチルエステル) (PAE) ; ポリ (L-リシン) (PLL) ; メチル-PEG (mPEG) ; ポリ (アスパラギン酸) (PasP) ; ポリ (L-ヒスチジン) (PLH) ; ポリ (エチレンジアミン) (PEI) ; ポリ (N-ビニルピロリドン) (PVP) ; ポリ (L-ロイシン) (PLLeu) ; デオキシコール酸 (DOCA) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリ (ヒドロキシブチレート) (PHB) ; ポリ (エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ (γ-ベンジル-L-グルタミン酸) (PBLG) ; ホスファチジルセリン (PS) ; ポリ (イソヘキシル-シアノアクリレート) (PIHCA) ; ポリ (アリアルアミン塩酸塩) (PAH) ; ポリ (γ-プロパルギル) (PP) ; または

それらの組合せ

を含む、第 2 のポリマー

を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記ポリマーが、前記第 1 のポリマーを含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記ポリマーが、前記 1 種または複数のヒドロキシルデンドリマー (HD) ; エチレンジアミン-コアポリ (アミドアミン) (PAMAM) ヒドロキシル末端第 4、5、6、7、8、9、10 世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ; ポリ (エチレングリコール) (PEG) ; ポリ (乳酸) (PLA) ; ポリ (乳酸-co-グリコール酸) (PLGA) ; ポリ (プロピレンオキシド) (PPO) ; ポリ (カプロラクトン) (PCL) ; Pluronic (登録商標) (PPO-PEO) ; ポリ (γ-L-グルタミン酸) (PGA) ; ポリ (L-フェニルアラニンエチルエステル) (PAE) ; ポリ (L-リシン) (PLL) ; メチル-PEG (mPEG) ; ポリ (アスパラギン酸) (PasP) ; ポリ (L-ヒスチジン) (PLH) ; ポリ (エチレンジアミン) (PEI) ; ポリ (N-ビニルピロリドン) (PVP) ; ポリ (L-ロイシン) (PLLeu) ; デオキシコール酸 (DOCA) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリ (ヒドロキシブチレート) (PHB) ; ポリ (エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ (γ-ベンジル-L-グルタミン酸) (PBLG) ; ホスファチジルセリン (PS) ; ポリ (イソヘキシル-シアノア

クリレート) (PIHCA) ; ポリ (アリルアミン塩酸塩) (PAH) ; ポリ (γ-プロパルギル) (PP) ; またはそれらの組合せを含む前記第2のポリマーを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記ポリマーが、線状部分、分岐部分またはそれらの組合せを含むポリオキサゾリン (POX) を含み、前記ポリオキサゾリン (POX) が、ポリ (2-メチルオキサゾリン)、ポリ (2-エチルオキサゾリン)、ポリ (2-プロピルオキサゾリン)、ポリ (イソプロピルオキサゾリン) またはそれらの組合せを含む、請求項1~3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記ポリオキサゾリンが、ポリ (2-エチルオキサゾリン) である、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記ポリオキサゾリンが、50:1~80:1の範囲の、モノマー対開始剤のモル比を含む、請求項4~5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記第2の末端基の1%~100%の範囲において、一級アミンが含まれない、請求項1~6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記第2の末端基の1%~100%の範囲において、ヒドロキシル基が含まれる、請求項1~7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記ナノ凝集体が、凍結乾燥前に、120nm未満のサイズである、請求項1~8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記ナノ凝集体が、約2:1~約200:1の範囲の、前記ポリマー対前記生物活性剤の重量比を有する、請求項1~9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記ナノ凝集体が、抗体、その抗原結合性部分、抗原、細胞受容体、細胞受容体リガンド、細胞タンパク質のリガンド、膜タンパク質のリガンド、低分子リガンド、レクチンリガンドまたはそれらの組合せを含む標的指向性部分をさらに含む、請求項1~10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記ナノ凝集体が、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油を含まない、請求項1~11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油を含まない、請求項1~12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記生物活性剤が、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの誘導体またはそれらの組合せを含む、請求項1~13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記生物活性剤が、タキサン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、トポイソメラーゼ1 (Top1) 阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン (CPT-11)、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2 (Top2) 阻害剤、ドキソルビシン、エトポシド、シプロフロキサキン、mTOR阻害剤、少なくとも1種のSTINGポリペプチドまたはその一部、前記STINGポリペプチドまたはその一部をコードする核酸、STING阻害剤、STING活性化因子、STINGアゴニスト、STINGアンタゴニスト、STIN

10

20

30

40

50

Gモジュレート分子、IDO阻害剤、IDO1阻害剤またはそれらの組合せを含み、前記mTOR阻害剤が、エベロリムス、ラパマイシン、テムシロリムス、ゾタロリムス、トリン-1、トリン-2、ビスツセルチブ、リダフォロリムス、1種もしくは複数のデュアルPI3K-mTOR阻害剤、1種もしくは複数のATP-競合的mTORC1/2阻害剤、それらの誘導体またはそれらの組合せを含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

1種または複数の免疫障害、感染症、がんおよびそれらの組合せから選択される疾患を処置または予防するための薬物である、請求項1～15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

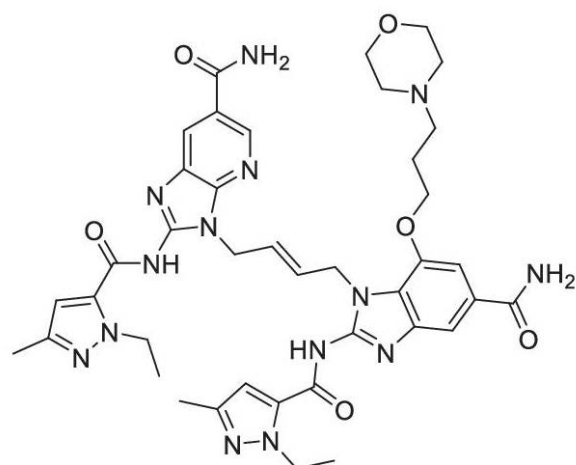
【請求項17】

前記生物活性剤が、少なくとも式(1)～式(29)を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含む、請求項1～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記生物活性剤が、式(1)

【化1】

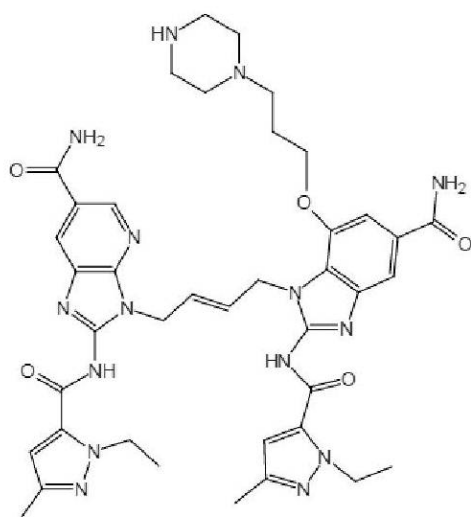


20

30

または式(4)

【化2】



40

を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含む、請求項1～17のいずれか一項に記

50

載の医薬組成物。

【請求項 19】

ワクチンのアジュバントである、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

予防ワクチン、治療ワクチン、またはそれらの組合せであり、前記医薬組成物が、免疫応答の刺激を必要とする対象において、免疫応答を刺激する少なくとも 1 種の免疫剤をさらに含む、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記免疫剤が、細菌、ウイルス、真菌、原虫、虫、寄生生物、プリオン、それらの一部またはそれらの組合せから選択される不活性な微生物；毒素；前記毒素をコードする核酸；タンパク質；前記タンパク質をコードする核酸；オリゴ核酸；DNA；RNA；mRNA；siRNA；sgRNA；それらの断片；またはそれらの組合せを含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 22】

少なくとも 1 種の感染症を処置または予防するために製剤化される、請求項 18～21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

水痘（水疱瘡）、コロナウイルス、デング熱、ジフテリア、エボラ、インフル（インフルエンザ）、肝炎、ヒブ疾患、HIV/AIDS、HPV（ヒトパピローマウイルス）、日本脳炎、麻疹、髄膜炎菌性疾患、エムボックス、おたふく風邪、ノロウイルス、肺炎球菌性疾患、ポリオ、狂犬病、呼吸系発疹ウイルス（RSV）、ロタウイルス、風疹（ドイツはしか）、帯状疱疹（ヘルペスゾスター）、破傷風（破傷風）、百日咳（百日咳）、ジカ熱およびそれらの組合せから選択される、少なくとも 1 つの感染症を処置または予防するために製剤化される、請求項 22 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 24】

前記生物活性剤が、トポイソメラーゼ 1（Top 1）阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン（CPT-11）、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ 2（Top 2）阻害剤、ドキシソルピシン、エトポシド、シプロフロキサキンまたはそれらの組合せを含む、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

タンパク質、ペプチド、抗体、抗体の断片、化学化合物、低分子薬、1 種または複数の化学治療薬およびそれらの組合せから選択される、1 種または複数の後続の生物活性剤をさらに含む、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 26】

疾患の処置または予防を必要とする対象の疾患を処置または予防する方法であって、前記対象に、有効用量の：

ポリマーおよび非水溶性または難水溶性の少なくとも 1 種の生物活性剤を含むナノ凝集体を含み、

医薬用の適切な担体を含んでもよい

医薬組成物を投与するステップを含み、

40

水溶液中に少なくとも 1 mg/mL の前記生物活性剤が生じるように、前記医薬組成物が前記水溶液に可溶性であり、

前記ポリマーが水溶性であり、

前記ポリマーが、

H または疎水性部分により修飾された少なくとも 1 つの第 1 の末端基、および親水性部分により修飾された第 2 の末端基を含む第 1 のポリマーであって、前記第 1 の末端基が、1%～99% の範囲の H、および 1～約 22 個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含む前記 1%～99% の範囲の疎水性部分を含み、前記第 2 の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、ス

50

ルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、第1のポリマー、あるいは

1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸-co-グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；Pluronic（登録商標）（PPO-PEO）；ポリ（ γ -L-グルタミン酸）（PGA）；ポリ（L-フェニルアラニンエチルエステル）（PAE）；ポリ（L-リシン）（PLL）；メチル-PEG（mPEG）；ポリ（アスパラギン酸）（PasP）；ポリ（L-ヒスチジン）（PLH）；ポリ（エチレンジアミン）（PEI）；ポリ（N-ビニルピロリドン）（PVP）；ポリ（L-ロイシン）（PLLeu）；デオキシコール酸（DOCA）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリ（ヒドロキシブチレート）（PHB）；ポリ（エチレンオキシド）（PEO）；ポリ（ γ -ベンジル-L-グルタミン酸）（PBLG）；ホスファチジルセリン（PS）；ポリ（イソヘキシル-シアノアクリレート）（PIHCA）；ポリ（アリアルアミン塩酸塩）（PAH）；ポリ（ γ -プロパルギル）（PP）；または

それらの組合せ

を含む、第2のポリマーを含む、前記方法。

【請求項27】

前記ポリマーが、前記第1のポリマーを含む、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記ポリマーが、前記1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸-co-グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；Pluronic（登録商標）（PPO-PEO）；ポリ（ γ -L-グルタミン酸）（PGA）；ポリ（L-フェニルアラニンエチルエステル）（PAE）；ポリ（L-リシン）（PLL）；メチル-PEG（mPEG）；ポリ（アスパラギン酸）（PasP）；ポリ（L-ヒスチジン）（PLH）；ポリ（エチレンジアミン）（PEI）；ポリ（N-ビニルピロリドン）（PVP）；ポリ（L-ロイシン）（PLLeu）；デオキシコール酸（DOCA）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリ（ヒドロキシブチレート）（PHB）；ポリ（エチレンオキシド）（PEO）；ポリ（ γ -ベンジル-L-グルタミン酸）（PBLG）；ホスファチジルセリン（PS）；ポリ（イソヘキシル-シアノアクリレート）（PIHCA）；ポリ（アリアルアミン塩酸塩）（PAH）；ポリ（ γ -プロパルギル）（PP）；またはそれらの組合せを含む前記第2のポリマーを含む、請求項26に記載の方法。

【請求項29】

前記ポリマーが、線状部分、分岐部分またはそれらの組合せを含むポリオキサゾリン（POX）を含み、前記ポリオキサゾリン（POX）が、ポリ（2-メチルオキサゾリン）、ポリ（2-エチルオキサゾリン）、ポリ（2-プロピルオキサゾリン）、ポリ（イソプロピルオキサゾリン）またはそれらの組合せを含む、請求項26～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記ポリオキサゾリンがポリ（2-エチルオキサゾリン）である、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記ポリオキサゾリンが、50：1～80：1の範囲の、モノマー対開始剤のモル比を含む、請求項29～30のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 32】

前記ナノ凝集体が、凍結乾燥前に、120nm未満のサイズである、請求項26～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記ナノ凝集体が、約2：1～約200：1の範囲の、前記ポリマー対前記生物活性剤の重量比を有する、請求項26～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記ナノ凝集体が、抗体、その抗原結合性部分、抗原、細胞受容体、細胞受容体リガンド、細胞タンパク質のリガンド、膜タンパク質のリガンド、低分子リガンド、レクチンリガンドまたはそれらの組合せを含む標的指向性部分をさらに含む、請求項26～33のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 35】

前記ナノ凝集体が、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油を含まない、請求項26～34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記医薬組成物が、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油を含まない、請求項26～35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

前記生物活性剤が、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの誘導体またはそれらの組合せを含む、請求項26～36のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 38】

前記生物活性剤が、タキサン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、トポイソメラーゼ1（Top1）阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン（CPT-11）、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2（Top2）阻害剤、ドキソルビシン、エトポシド、シプロフロキサシン、mTOR阻害剤、少なくとも1種のSTINGポリペプチドまたはその一部、前記STINGポリペプチドまたはその一部をコードする核酸、STING阻害剤、STING活性化因子、STINGアゴニスト、STINGアンタゴニスト、STINGモジュレート分子、IDO阻害剤、IDO1阻害剤またはそれらの組合せを含み、前記mTOR阻害剤が、エベロリムス、ラパマイシン、テムシロリムス、ゾタロリムス、トリン-1、トリン-2、ビスツセルチブ、リダフォロリムス、1種もしくは複数のデュアルPI3K-mTOR阻害剤、1種もしくは複数のATP-競合的mTORC1/2阻害剤、それらの誘導体またはそれらの組合せを含む、請求項26～37のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 39】

前記医薬組成物が、1種または複数の免疫障害、感染症、がんおよびそれらの組合せから選択される疾患を処置または予防するための薬物である、請求項26～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

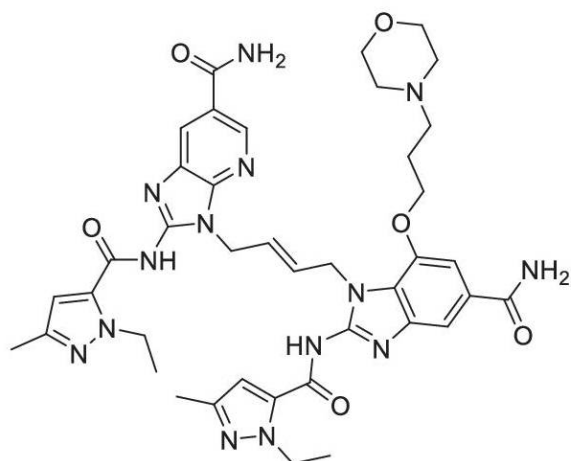
前記生物活性剤が、少なくとも式（1）～式（29）を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含む、請求項26～39のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 41】

前記生物活性剤が、式（1）

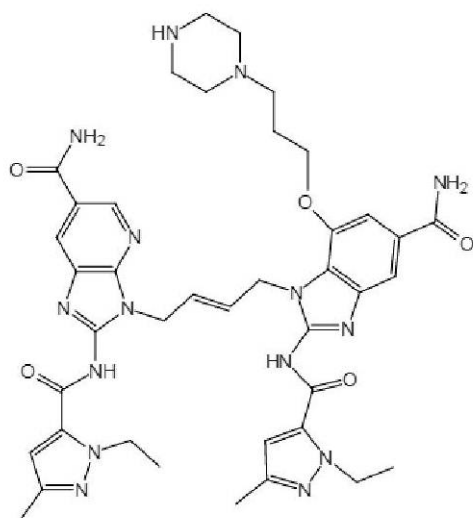
【化 3】



10

または式 (4)

【化 4】



20

30

を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含む、請求項 26～40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記医薬組成物が、静脈内 (IV) 注射、皮下 (SC) 注射、筋肉内 (IM) 注射、皮内 (ID) 注射またはそれらの組合せにより前記対象に投与される、請求項 26～41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

医薬組成物が、ワクチンのアジュバントである、請求項 26～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記医薬組成物が、予防ワクチン、治療ワクチン、またはそれらの組合せであり、前記医薬組成物が、免疫応答の刺激を必要とする対象において、免疫応答を刺激する少なくとも 1 種の免疫剤をさらに含む、請求項 26～42 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記医薬組成物が、水痘 (水疱瘡)、コロナウイルス、デング熱、ジフテリア、エボラ、インフル (インフルエンザ)、肝炎、ヒブ疾患、HIV/AIDS、HPV (ヒトパピローマウイルス)、日本脳炎、麻疹、髄膜炎菌性疾患、エムボックス、おたふく風邪、ノ

50

ロウイルス、肺炎球菌性疾患、ポリオ、狂犬病、呼吸系発疹ウイルス（RSV）、ロタウイルス、風疹（ドイツはしか）、帯状疱疹（ヘルペスゾスター）、破傷風（破傷風）、百日咳（百日咳）、ジカ熱およびそれらの組合せから選択される、少なくとも1つの感染症を処置または予防するために選択される、請求項43～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項46】

前記第2の末端基の1%～100%の範囲において、一級アミンが含まれない、請求項26～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項47】

前記第2の末端基の1%～100%の範囲において、ヒドロキシル基が含まれる、請求項26～46のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項48】

前記生物活性剤が、トポイソメラーゼ1（Top1）阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン（CPT-11）、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2（Top2）阻害剤、ドキシソルピシン、エトポシド、シプロフロキサキンまたはそれらの組合せを含む、請求項26～47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項49】

前記対象に、タンパク質、ペプチド、抗体、抗体の断片、化学化合物、低分子薬、1種または複数の化学治療薬、ワクチンおよびそれらの組合せから選択される、1種または複数の後続の生物活性剤を投与するステップをさらに含み、前記1種または複数の後続の生物活性剤の各々が、前記医薬組成物の投与前、投与と同時にまたは投与後に、対象に投与される、請求項26～48のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項50】

前記1種または複数の後続の生物活性剤が、ゲムシタビン、タキサン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、トポイソメラーゼ1（Top1）阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン（CPT-11）、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2（Top2）阻害剤、ドキシソルピシン、エトポシド、シプロフロキサキン、白金ベースの抗新生物剤（antineoplastic agents）、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球関連抗原）抗体、抗LAG3（リンパ球活性化遺伝子-3）抗体、抗TIM-3（T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン-3）抗体、抗CD19抗体、抗CD20抗体、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロンα2a、インターフェロンα、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、ニューボゲンまたはフィルグラスチム、T細胞受容体（TCR）、キメラ抗原受容体またはキメラ抗原T細胞受容体（CAR-T）、ワクチンおよびそれらの組合せから選択される、請求項49に記載の方法。

30

【請求項51】

ポリマーおよび非水溶性または難水溶性の少なくとも1種の生物活性剤を含むナノ凝集体であって、

水溶液中に少なくとも1mg/mLの前記生物活性剤が生じるように、前記ナノ凝集体が前記水溶液に可溶性であり、

40

前記ポリマーが水溶性であり、

前記生物活性剤が、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの誘導体またはそれらの組合せを含み、

前記ポリマーが、

Hまたは疎水性部分により修飾された少なくとも1つの第1の末端基、および親水性部分により修飾された第2の末端基を含む第1のポリマーであって、前記第1の末端基が、1%～99%の範囲のH、および1～約22個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含む前記1%～99%の範囲の疎水性部分を含み、前記第2の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒ

50

ドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、第1のポリマー、あるいは

1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸- α -グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；Pluronic（登録商標）（PPO-PEO）；ポリ（ γ -L-グルタミン酸）（PGA）；ポリ（L-フェニルアラニンエチルエステル）（PAE）；ポリ（L-リシン）（PLL）；メチル-PEG（mPEG）；ポリ（アスパラギン酸）（PasP）；ポリ（L-ヒスチジン）（PLH）；ポリ（エチレンアミン）（PEI）；ポリ（N-ビニルピロリドン）（PVP）；ポリ（L-ロイシン）（PLLeu）；デオキシコール酸（DOCA）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリ（ヒドロキシブチレート）（PHB）；ポリ（エチレンオキシド）（PEO）；ポリ（ γ -ベンジル-L-グルタミン酸）（PBLG）；ホスファチジルセリン（PS）；ポリ（イソヘキシル-シアノアクリレート）（PIHCA）；ポリ（アリルアミン塩酸塩）（PAH）；ポリ（ γ -プロパルギル）（PP）；または

それらの組合せを含む、第2のポリマーを含む、ナノ凝集体。

【請求項52】

前記ポリマーが、線状部分、分岐部分またはそれらの組合せを含むポリオキサゾリン（POX）を含み、前記ポリオキサゾリン（POX）が、ポリ（2-メチルオキサゾリン）、ポリ（2-エチルオキサゾリン）、ポリ（2-プロピルオキサゾリン）、ポリ（イソプロピルオキサゾリン）またはそれらの組合せを含む、請求項51に記載のナノ凝集体。

【請求項53】

前記ポリオキサゾリンがポリ（2-エチルオキサゾリン）である、請求項52に記載のナノ凝集体。

【請求項54】

前記ポリオキサゾリンが、50：1～80：1の範囲のモノマー対開始剤のモル比を含む、請求項52～53のいずれか一項に記載のナノ凝集体。

【請求項55】

前記第2の末端基の1%～100%の範囲において、一級アミンが含まれない、請求項51～54のいずれか一項に記載のナノ凝集体。

【請求項56】

前記第2の末端基の1%～100%の範囲において、ヒドロキシル基が含まれる、請求項51～55のいずれか一項に記載のナノ凝集体。

【請求項57】

前記ナノ凝集体が、凍結乾燥前に、120nm未満のサイズである、請求項51～56のいずれか一項に記載のナノ凝集体。

【請求項58】

前記ナノ凝集体が、約2：1～約200：1の範囲の、前記ポリマー対前記生物活性剤の重量比を有する、請求項51～57のいずれか一項に記載のナノ凝集体。

【請求項59】

前記ナノ凝集体が、約5：1～約8：1の範囲の、前記ポリマー対前記生物活性剤の重量比を有する、請求項51～58のいずれか一項に記載のナノ凝集体。

【請求項60】

前記ナノ凝集体が、抗体、その抗原結合性部分、抗原、細胞受容体、細胞受容体リガンド、細胞タンパク質のリガンド、膜タンパク質のリガンド、低分子リガンド、レクチンリ

10

20

30

40

50

ガンドまたはそれらの組合せを含む標的指向性部分をさらに含む、請求項 51～59 のいずれか一項に記載のナノ凝集体。

【請求項 61】

前記ナノ凝集体が、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油を含まない、請求項 51～60 のいずれか一項に記載のナノ凝集体。

【請求項 62】

前記生物活性剤が、タキサン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、トポイソメラーゼ 1 (Top 1) 阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン (CPT-11)、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ 2 (Top 2) 阻害剤、ドキソルビシン、エトポシド、シプロフロキサシン、mTOR 阻害剤、少なくとも 1 種の STING ポリペプチドまたはその一部、前記 STING ポリペプチドまたはその一部をコードする核酸、STING 阻害剤、STING 活性化因子、STING アゴニスト、STING アンタゴニスト、STING モジュレート分子、IDO 阻害剤、IDO 1 阻害剤またはそれらの組合せを含み、前記 mTOR 阻害剤が、エベロリムス、ラパマイシン、テムシロリムス、ゾタロリムス、トリン-1、トリン-2、ビスツセルチブ、リダフォロリムス、1 種もしくは複数のデュアル PI3K-mTOR 阻害剤、1 種もしくは複数の ATP-競合的 mTORC1/2 阻害剤、それらの誘導体またはそれらの組合せを含む、請求項 51～61 のいずれか一項に記載のナノ凝集体。

【請求項 63】

前記医薬組成物が、1 種または複数の免疫障害、感染症、がんおよびそれらの組合せから選択される疾患を処置または予防するための薬物である、請求項 51～62 のいずれか一項に記載のナノ凝集体。

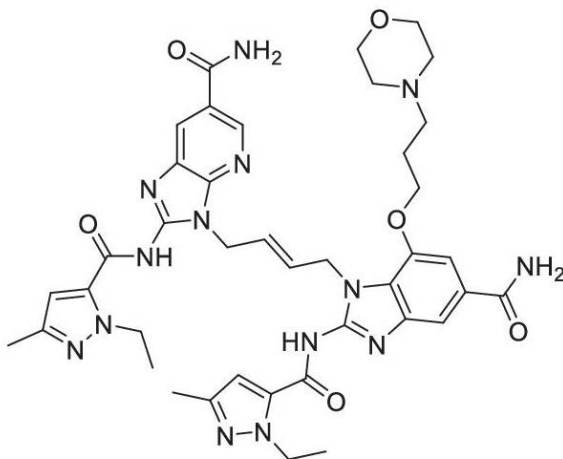
【請求項 64】

前記生物活性剤が、少なくとも式 (1)～式 (29) を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含む、請求項 51～63 のいずれか一項に記載のナノ凝集体。

【請求項 65】

前記生物活性剤が、式 (1)

【化 5】



または式 (4)

10

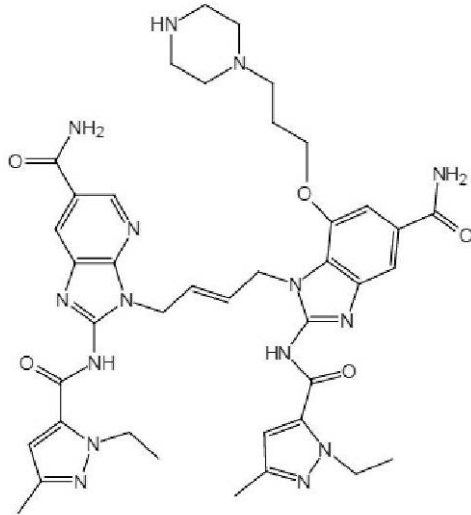
20

30

40

50

【化 6】



10

を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含む、請求項 6 4 に記載のナノ凝集体。

【請求項 6 6】

疾患を処置する医薬を製造するための、ポリマー、および非水溶性または難水溶性である少なくとも 1 種の生物活性剤を含み、かつ医薬用の適切な担体を含んでもよいナノ凝集体の使用であって、

20

前記疾患が、1 種または複数の免疫障害、感染症、がんおよびそれらの組合せから選択され、

水溶液中に少なくとも 1 mg / mL の前記生物活性剤が生じるように、前記ナノ凝集体が前記水溶液に可溶性であり、

前記ポリマーが水溶性であり、

前記生物活性剤が、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの誘導体またはそれらの組合せを含み、

30

前記ポリマーが、

H または疎水性部分により修飾された少なくとも 1 つの第 1 の末端基、および親水性部分により修飾された第 2 の末端基を含む第 1 のポリマーであって、前記第 1 の末端基が、1 % ~ 99 % の H、および 1 ~ 約 22 個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含む前記 1 % ~ 99 % の疎水性部分を含み、前記第 2 の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、第 1 のポリマー、あるいは

1 種または複数のヒドロキシルデンドリマー (HD) ; エチレンジアミン-コアポリ (アミドアミン) (PAMAM) ヒドロキシル末端第 4、5、6、7、8、9、10 世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ; ポリ (エチレングリコール) (PEG) ; ポリ (乳酸) (PLA) ; ポリ (乳酸-ε-グリコール酸) (PLGA) ; ポリ (プロピレンオキシド) (PPO) ; ポリ (カプロラクトン) (PCL) ; Pluronic (登録商標) (PPO-PEO) ; ポリ (γ-グルタミン酸) (PGA) ; ポリ (L-フェニルアラニンエチルエステル) (PAE) ; ポリ (L-リシン) (PLL) ; メチル-PEG (mPEG) ; ポリ (アスパラギン酸) (PasP) ; ポリ (L-ヒスチジン) (PLH) ; ポリ (エチレンアミン) (PEI) ; ポリ (N-ビニルピロリドン) (PVP) ; ポリ (L-ロイシン) (PLLeu) ; デオキシコール酸 (DOCA) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリ (ヒドロキシブチレート) (PHB) ; ポリ (エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ (γ-ベンジル-L-グルタミン酸) (PBLG)

40

50

；ホスファチジルセリン（PS）；ポリ（イソヘキシルーシアノアクリレート）（PIHCA）；ポリ（アリルアミン塩酸塩）（PAH）；ポリ（γ-プロパルギル）（PP）；または

それらの組合せを含む、第2のポリマーを含む、使用。

【請求項67】

前記ポリマーが、前記第1のポリマーを含む、請求項66に記載の使用。

【請求項68】

前記ポリマーが、線状部分、分岐部分またはそれらの組合せを含むポリオキサゾリン（POX）を含み、前記ポリオキサゾリン（POX）が、ポリ（2-メチルオキサゾリン）、ポリ（2-エチルオキサゾリン）、ポリ（2-プロピルオキサゾリン）、ポリ（イソプロピルオキサゾリン）またはそれらの組合せを含む、請求項66～67のいずれか一項に記載の使用。

【請求項69】

前記ポリマーが、前記1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸-co-グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；P Lu r o n i c s（登録商標）（PPO-PEO）；ポリ（γ-L-グルタミン酸）（PGA）；ポリ（L-フェニルアラニンエチルエステル）（PAE）；ポリ（L-リシン）（PLL）；メチル-PEG（mPEG）；ポリ（アスパラギン酸）（PasP）；ポリ（L-ヒスチジン）（PLH）；ポリ（エチレンジアミン）（PEI）；ポリ（N-ビニルピロリドン）（PVP）；ポリ（L-ロイシン）（PLLeu）；デオキシコール酸（DOCA）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリ（ヒドロキシブチレート）（PHB）；ポリ（エチレンオキシド）（PEO）；ポリ（γ-ベンジル-L-グルタミン酸）（PBLG）；ホスファチジルセリン（PS）；ポリ（イソヘキシルーシアノアクリレート）（PIHCA）；ポリ（アリルアミン塩酸塩）（PAH）；ポリ（γ-プロパルギル）（PP）；またはそれらの組合せのを含む前記第2のポリマーを含む、請求項66に記載の使用。

【請求項70】

前記生物活性剤が、タキサン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、トポイソメラーゼ1（Top1）阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン（CPT-11）、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2（Top2）阻害剤、ドキソルビシン、エトポシド、シプロフロキサシン、mTOR阻害剤、少なくとも1種のSTINGポリペプチドまたはその一部、前記STINGポリペプチドまたはその一部をコードする核酸、STING阻害剤、STING活性化因子、STINGアゴニスト、STINGアンタゴニスト、STINGモジュレート分子、IDO阻害剤、IDO1阻害剤またはそれらの組合せを含み、前記mTOR阻害剤が、エベロリムス、ラパマイシン、テムシロリムス、ゾタロリムス、トリン-1、トリン-2、ビスツセルチブ、リダフォロリムス、1種もしくは複数のデュアルPI3K-mTOR阻害剤、1種もしくは複数のATP-競合的mTORC1/2阻害剤、それらの誘導体またはそれらの組合せを含む、請求項66～69に記載の使用。

【請求項71】

前記医薬組成物が、1種または複数の免疫障害、感染症、がんおよびそれらの組合せから選択される疾患を処置または予防するための薬物である、請求項66～70のいずれか一項に記載の使用。

【請求項72】

前記生物活性剤が、少なくとも式（1）～式（29）を有する化合物、薬学的に許容さ

10

20

30

40

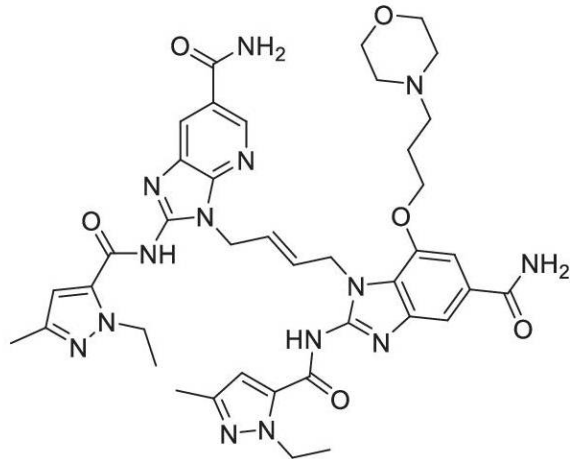
50

れるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含む、請求項 66～71 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 73】

前記生物活性剤が、式（1）

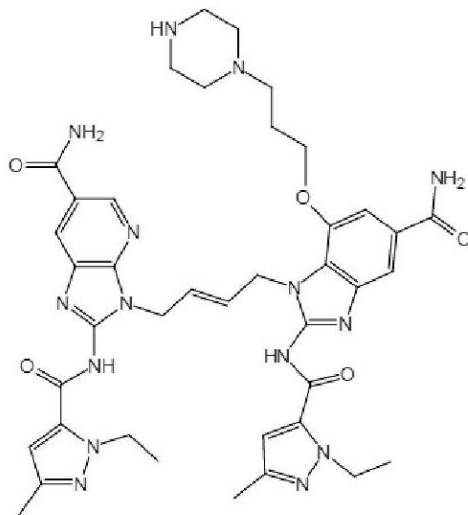
【化 7】



10

または式（4）

【化 8】



20

30

を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含む、請求項 72 に記載の使用。

【請求項 74】

前記医薬が、ワクチンのアジュバントである、請求項 66～73 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 75】

前記医薬が、予防ワクチン、治療ワクチンまたはそれらの組合せであり、前記医薬組成物が、免疫応答の刺激を必要とする対象における、免疫応答を刺激する少なくとも 1 種の免疫剤をさらに含む、請求項 66～73 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 76】

前記医薬が、水痘（水疱瘡）、コロナウイルス、デング熱、ジフテリア、エボラ、インフル（インフルエンザ）、肝炎、ヒブ疾患、HIV／AIDS、HPV（ヒトパピローマウイルス）、日本脳炎、麻疹、髄膜炎菌性疾患、エムボックス、おたふく風邪、ノロウイルス、肺炎球菌性疾患、ポリオ、狂犬病、呼吸系発疹ウイルス（RSV）、ロタウイルス

50

、風疹（ドイツはしか）、带状疱疹（ヘルペスゾスター）、破傷風（破傷風）、百日咳（百日咳）、ジカ熱およびそれらの組合せから選択される、少なくとも1つの感染症を処置または予防するために製剤化される、請求項66～75のいずれか一項に記載の使用。

【請求項77】

前記第2の末端基の1%～100%の範囲において、一級アミンが含まれない、請求項66～76のいずれか一項に記載の使用。

【請求項78】

前記第2の末端基の1%～100%の範囲において、ヒドロキシル基が含まれる、請求項66～77のいずれか一項に記載の使用。

【請求項79】

前記生物活性剤が、トポイソメラーゼ1（Top1）阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン（CPT-11）、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2（Top2）阻害剤、ドキソルビシン、エトポシド、シプロフロキサキシンまたはそれらの組合せを含む、請求項66～78のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

【01】本開示は、疾患の処置を必要とする患者において、疾患の処置に使用され得る医薬組成物に関する。本組成物は、水溶性ポリマーおよび非水溶性または難水溶性生物活性剤から形成されたナノ凝集体を含むことができる。

【背景技術】

【0002】

【02】合成ポリマーは、効果的な送達用ビヒクルまたは他のタイプの賦形剤として、医薬製剤において重要な用途を有することが示されてきた。

【03】スターバーストデンドリマー（またはデンススターポリマー）およびコームバーストデンドリグラフト（またはハイパーコーム分岐ポリマー）を含む樹状ポリマーなどの対称分岐ポリマー（SBP）が一部の例である。それらのポリマーは、多くの場合、（a）明確なコア分子、（b）対称（等長）分岐部および分岐連結部を有する少なくとも2つの同心樹状層（世代）、ならびに（c）米国特許第4,435,548号、同第4,507,466号、同第4,568,737号、同第4,587,329号、同第5,338,532号、同第5,527,524号および同第5,714,166号に記載されているポリアミドアミン（PAMAM）ベースの分岐ポリマーおよびデンドリマーなどの外部表面基を有する。他の例には、米国特許第4,631,337号に開示されているものなどのポリエチレンイミン（PEI）デンドリマー、米国特許第5,530,092号、同第5,610,268号および同第5,698,662号に開示されているものなどのポリプロピレンイミン（PPI）デンドリマー、例えば、Newkomeらにより編集された「Dendritic Molecules」（VCH Weinheim、1996年）、FrechetおよびToroaliaにより編集された「Dendrimers and Other Dendritic Polymers」（John Wiley & Sons、Ltd.、2001年）、および米国特許第7,754,500号に記載されている、Frechet型ポリエーテルおよびポリエステルデンドリマー、コアシェルテクトデンドリマーなどが挙げられる。

【0003】

【04】コームバーストデンドリグラフトは、段階的な合成法によって、コア分子および対称な分岐部を有する同心円状の層により構築される。デンドリマーとは対照的に、コームバーストデンドリグラフトまたはコームバーストポリマーは、単分散線状ポリマービルディングブロックを用いて生成される（米国特許第5,773,527号、同第5,631,329号および同第5,919,442号）。さらに、分岐パターンはデンドリマーの分岐パターンとは異なる。例えば、コームバーストデンドリグラフトは、ポリマー骨格に沿って分岐連結部を形成する（鎖分岐）一方、スターバーストデンドリマーは末端で分

10

20

30

40

50

岐する（末端分岐）ことが多い。使用されるリビング重合技法により、それらのポリマー（コアおよび分岐部）の分子量分布（ M_w/M_n ）は狭いことが多い。したがって、グラフトオンーグラフトプロセスによって生成されたコームバーストデンドリグラフトは明確に定められており、 M_w/M_n 比が1に近づくことが多い。

【0004】

【05】デンドリマーなどのSBPは、発散的または収束的合成手法のどちらかによる、保護手順と脱保護手順の繰り返しによって主に生成される。デンドリマーは、コアおよび分岐部のビルディングブロックとして低分子を使用するので、デンドリマーの分子量分布は、多くの場合、明確である。世代がより低い場合、単一分子量のデンドリマーが得られることが多い。デンドリマーは、ビルディングブロックとして低分子モノマーを使用することが多い一方、デンドリグラフトは、ビルディングブロックとして線状ポリマーを使用する。

10

【0005】

【06】他のSBPには、デンドリマーおよびデンドリグラフトに加えて、対称な星形または 形ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリエチレンイミン（PEI）、ポリプロピレンイミン（PPI）、ポリオキサゾリン（POX）、ポリメチルオキサゾリン（PMOX）、ポリエチルオキサゾリン（PEOX）、ポリプロピルオキサゾリン（PPOX）、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート（PMA）またはポリジメチルシロキサンなどの対称な星形ポリマーまたは 形ポリマーが含まれ得る。

20

【0006】

【07】非対称分岐ポリマー（ABP）は、規則ABPおよびランダムABPという2種の様々なタイプを有することができる。非対称分岐デンドリマーまたは規則ABP（reg-ABP）は、多くの場合、米国特許第4,289,872号、同第4,360,646号および同第4,410,688号に記載されている、コア、制御されたおよび十分に明確な非対称（不等長）分岐部および非対称分岐連結部を有する。一方、ランダムABP（ran-ABP）は、a）コアを有さない、b）外部において、および内部の両方に官能基を有する、c）ランダム／可変分岐長およびパターン（すなわち、末端分岐部および鎖分岐部）を有する、およびd）不均一に分布した内部空間を有する。

【0007】

【08】PEIから作製されたものなどのran-ABPの合成および機構は、Jonesら、J. Org. Chem. 9巻、125頁（1944年）、Jonesら、J. Org. Chem. 30巻、1994頁（1965年）およびDickら、J. Macromol. Sci. Chem. A4巻（6号）、1301～1314頁、（1970年）によって報告された。POX、ポリ（2-オキサゾリン）、ポリ（2-メチルオキサゾリン）（PMOX）およびポリ（2-エチルオキサゾリン）（PEOX）から作製されたものなどのran-ABPは、Litt（J. Macromol. Sci. Chem. A9巻（5号）、703～727頁（1975年））およびWarakomski（J. Polym. Sci. Polym. Chem. 28巻、3551頁（1990年））によって報告された。ran-ABPの合成は、多くの場合、ワンポット発散法またはワンポット収束法を含むことができる。

30

40

【0008】

【09】ポリマーはまた、ホモポリマーまたはコポリマーであり得る。コポリマーは、異なるモノマーまたは異なるモノマー繰り返し単位から重合されたポリマーまたはポリマー骨格である。ホモポリマーは、同じ繰り返し単位からなるポリマーまたはポリマー骨格に関することができ、すなわち、ホモポリマーは、同じモノマーから生成される。モノマーは、単一化合物または複合物または化合物の集合物とすることができ、この場合、集合物または複合物とは、ホモポリマー内の繰り返し単位のことである。

【0009】

【010】SBPおよびABPを含めた分岐ポリマーは、薬物送達に使用されてきたが、そ

50

これらの試みは、主に、薬物のポリマーへの化学結合、または単分子の封入によるそのような薬物の内部への物理的封入に焦点が当てられている（米国特許第5,773,527号、同第5,631,329号、同第5,919,442号および同第6,716,450号に記載されているものなど）。例えば、デンドリマーおよびデンドリグラフトは、デンスターポリマーに関すると、米国特許第5,338,532号、同第5,527,524号および同第5,714,166号、ならびにハイパーコム分岐ポリマーに関すると、米国特許第5,919,442号に記載されている、単分子封入手法を使用して、生物活性分子を物理的に捕捉すると考えられている。同様に、SBPを使用して「デンドリマーボックス」を形成する様々な薬物の単分子封入が、Tomaliaら、Angew. Chem. Int. Ed. Engl.、1990年、29巻、138頁、ならびにFrechetおよびTomaliaにより編集された「Dendrimers and Other Dendritic Polymers」（John Wiley & Sons, Ltd.、2001年、387～424頁）に報告された。

10

【0010】

【011】疎水性コアおよび親水性シェルを有する分岐コアシェルポリマーは、分子封入による難水溶性薬物の捕捉に使用され得る。親水性コアおよび疎水性シェルを有するランダム分岐ならびに超分岐コアシェル構造体もまた、単分子封入および予め形成されたナノミセルにより薬物を運ぶために使用されてきた（米国特許第6,716,450号およびLiura、Biomaterials 2010年、10巻、1334～1341頁）。しかし、それらの単分子および予め形成されたミセル構造体は、薬物の非存在下で生成される。

20

【0011】

【012】ミクトームポリマー（すなわち、Y形状／AB₂型スターポリマー）および線状（A）－樹状（B）ブロックコポリマーなどのブロックコポリマーが、パクリタキセルと立体複合体を形成することが観察された（Nederbergら、Biomacromolecules 2009年、10巻、1460～1468頁およびLuoら、Bioconjugate Chem. 2010年、21巻、1216頁）。それらのブロックコポリマーは、ミセルの生成に使用される周知の界面活性剤である、従来の脂質またはAB型線状ブロックコポリマーによく類似している。しかし、このような分岐ブロックコポリマーは作製が困難であり、したがって大量生産に好適ではない。

30

【0012】

【013】非水溶性または難水溶性生物活性剤は、製剤化が困難である。通常、複数の界面活性剤、洗剤および他の物質、または複雑な高エネルギー乳化プロセスが必要とされ得る。アルブミンなどの大きな生物分子は、CelgeneおよびBristol-Myers Squibbからそれぞれの商標名で入手可能なAbraxane（登録商標）などの非水溶性のパクリタキセルの特定の製剤に使用されてきた。しかし、このような生物分子の利用可能性および大規模生産には、大きな課題がある。

【0013】

【014】ワクチンは、がん細胞または感染を引き起こす微生物などの、特定の標的を身体が認識して破壊する一助となり得る。アジュバントは、通常、ワクチンの有効性もしくは効力を改変、増強または増大させて、特定の疾患に対する良好な免疫を実現するために使用される。アルミニウムを含むアジュバントが、1930年代からワクチンに使用されている。身体が微生物に対してより強い免疫を構築する一助となるよう、少量のアルミニウムが添加されている。モノホスホリル脂質A（MPL）（「AS04」としても知られている）は、米国のワクチン（Cervarix（登録商標））に使用され、免疫亢進作用を有することができる。水中油型エマルションベースのアジュバントであるMF59は、多数の植物および動物細胞、ならびにヒトにおいて見出される天然の油であるスクアレンを含む。MF59アジュバントが、欧州では1997年から、および米国では2016年からFluad（65歳以上の成人に認可されているインフルエンザワクチン）に使用されてきた。別のアジュバントであるAS01Bは、シングリックスワクチンの抗原構成

40

50

分と共に使用されるアジュバント懸濁液である。AS01Bは、モノホスホリル脂質A (MPL)、およびチリのソーパークツリー (キラヤ (Quillaja saponaria Molina)) から抽出された天然化合物であるQS-21から作製されている。AS01Bは、マラリアワクチンおよびHIVワクチンを含めた、現在、臨床試験において試験されているワクチンの構成成分でもある。修飾ホスホロチオエート骨格を有する配列を含む22量体CpG ODNであるCpG1018は、Hepplisav-B (登録商標) ワクチン (Dynavax Technologies Corporationの登録商標名) に使用されている、最近開発されたアジュバントである。CpG1018は、TLR9のアゴニストである、シトシンホスホグアニン (CpG) モチーフ (CpG ODN) を有する合成オリゴデオキシヌクレオチドを含有し、細菌およびウイルスのDNAなどの体内にとって異物となるDNAに見られる天然CpGモチーフの活性を模倣する。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

【015】薬物を一層効果的に送達することができる、または良好な免疫を刺激することによってワクチン効力を改善することができる、新規医薬製剤が引き続き必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0015】

20

【016】一部の場合、本発明は、ポリマーおよび非水溶性または難水溶性の少なくとも1種の生物活性剤を含むナノ凝集体を含み、かつ医薬用の適切な担体を含んでもよい医薬組成物であって、水溶液中に少なくとも1mg/mLの生物活性剤が生じるように、該医薬組成物が水溶液に可溶性であり、ポリマーが水溶性であり、該ポリマーが、Hまたは疎水性部分により修飾された少なくとも1つの第1の末端基、および親水性部分により修飾された第2の末端基を含む第1のポリマーであって、第1の末端基が、1%~99%の範囲のH、および1~約22個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含む1%~99%の範囲の疎水性部分を含み、第2の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、上記の第1のポリマー、あるいは1種または複数のヒドロキシルデンドリマー (HD) ; エチレンジアミン-コアポリ (アミドアミン) (PAMAM) ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ; ポリ (エチレングリコール) (PEG) ; ポリ (乳酸) (PLA) ; ポリ (乳酸-c o -グリコール酸) (PLGA) ; ポリ (プロピレンオキシド) (PPO) ; ポリ (カプロラクトン) (PCL) ; Pluronic (登録商標) (PPO-PEO) ; ポリ (γ-グルタミン酸) (PGA) ; ポリ (L-フェニルアラニンエチルエステル) (PAE) ; ポリ (L-リシン) (PLL) ; メチル-PEG (mPEG) ; ポリ (アスパラギン酸 (aspartamic acid)) (PasP) ; ポリ (L-ヒスチジン) (PLH) ; ポリ (エチレンジアミン) (PEI) ; ポリ (N-ビニルピロリドン) (PVP) ; ポリ (L-ロイシン) (PLLeu) ; デオキシコール酸 (DOCA) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリ (ヒドロキシブチレート) (PHB) ; ポリ (エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ (γ-ベンジル-グルタミン酸) (PBLG) ; ホスファチジルセリン (PS) ; ポリ (イソヘキシル-シアノアクリレート) (PIHCA) ; ポリ (アリルアミン塩酸塩 (allylamine hydrochlorine)) (PAH) ; ポリ (γ-プロパルギル) (PP) ; またはそれらの組合せを含む第2のポリマーを含む医薬組成物を対象とする。

30

40

【0016】

【017】一部の場合、本医薬組成物は、1種または複数の免疫障害、感染症、がんおよびそれらの組合せから選択される疾患を処置または予防するための薬物とすることができる

50

。

【0017】

【018】一部の場合、本医薬組成物はワクチンのアジュバントとすることができる。

【019】一部の場合、本医薬組成物は、予防ワクチン、治療ワクチン、またはそれらの組合せとすることができ、該医薬組成物は、免疫応答の刺激を必要とする対象において、免疫応答を刺激する少なくとも1種の免疫剤をさらに含む。

【0018】

【020】一部の場合、本発明は、疾患の処置または予防を必要とする対象において、疾患を処置または予防する方法であって、対象に、有効用量の本明細書において開示されている医薬組成物を投与するステップを含む、方法を対象とする。

【0019】

【021】一部の場合、本発明は、ポリマーおよび非水溶性または難水溶性の少なくとも1種の生物活性剤を含むナノ凝集体であって、水溶液中に少なくとも1mg/mLの生物活性剤が生じるように、該ナノ凝集体が水溶液に可溶性であり、ポリマーが水溶性であり、生物活性剤が、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの誘導体またはそれらの組合せを含み、該ポリマーが、Hまたは疎水性部分により修飾された少なくとも1つの第1の末端基、および親水性部分により修飾された第2の末端基を含む第1のポリマーであって、第1の末端基が、1%~99%の範囲のH、および1~約22個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含む1%~99%の範囲の疎水性部分を含み、第2の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、上記の第1のポリマー、あるいは1種または複数のヒドロキシルデンドリマー(HD)；エチレンジアミン-コアポリ(アミドアミン)(PAMAM)ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ(エチレングリコール)(PEG)；ポリ(乳酸)(PLA)；ポリ(乳酸-co-グリコール酸)(PLGA)；ポリ(プロピレンオキシド)(PPO)；ポリ(カプロラクトン)(PCL)；Pluronic(登録商標)(PPO-PEO)；ポリ(γ-グルタミン酸)(PGA)；ポリ(L-フェニルアラニンエチルエステル)(PAE)；ポリ(L-リシン)(PLL)；メチル-PEG(mPEG)；ポリ(アスパラギン酸)(PasP)；ポリ(L-ヒスチジン)(PLH)；ポリ(エチレンアミン)(PEI)；ポリ(N-ビニルピロリドン)(PVP)；ポリ(L-ロイシン)(PLLeu)；デオキシコール酸(DOCA)；ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)；ポリ(ヒドロキシブチレート)(PHB)；ポリ(エチレンオキシド)(PEO)；ポリ(γ-ベンジル-L-グルタミン酸)(PBLG)；ホスファチジルセリン(PS)；ポリ(イソヘキシル-シアノアクリレート)(PIHCA)；ポリ(アリルアミン塩酸塩)(PAH)；ポリ(γ-プロパルギル)(PP)；またはそれらの組合せを含む第2のポリマーを含む、ナノ凝集体を対象とする。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1A】[022]図1Aは、デンドリマーを含むSBPの例である。図1Bは、デンドリグラフトを含むSBPの例である。図1Cは、規則コーム分岐ポリマーを含むSBPの例である。図1Dは、スター分岐ポリマーを含むSBPの例である。すべてが、球状または線状のいずれかのコアを有する。

【図1B】図1Aは、デンドリマーを含むSBPの例である。図1Bは、デンドリグラフトを含むSBPの例である。図1Cは、規則コーム分岐ポリマーを含むSBPの例である。図1Dは、スター分岐ポリマーを含むSBPの例である。すべてが、球状または線状のいずれかのコアを有する。

【図1C】図1Aは、デンドリマーを含むSBPの例である。図1Bは、デンドリグラフト

トを含むSBPの例である。図1Cは、規則コーム分岐ポリマーを含むSBPの例である。図1Dは、スター分岐ポリマーを含むSBPの例である。すべてが、球状または線状のいずれかのコアを有する。

【図1D】図1Aは、デンドリマーを含むSBPの例である。図1Bは、デンドリグラフトを含むSBPの例である。図1Cは、規則コーム分岐ポリマーを含むSBPの例である。図1Dは、スター分岐ポリマーを含むSBPの例である。すべてが、球状または線状のいずれかのコアを有する。

【図2A】[023]図2は、対称分岐ポリプロピレンイミン（PPI）デンドリマーの化学構造の例である。図2A：4-PPIを有するデンドリマー。図2B：さらなる8-PPIを有するデンドリマー。

10

【図2B】図2は、対称分岐ポリプロピレンイミン（PPI）デンドリマーの化学構造の例である。図2A：4-PPIを有するデンドリマー。図2B：さらなる8-PPIを有するデンドリマー。

【図3】[024]図3は、対称分岐PPIデンドリマーの化学修飾反応の例である。8、16、32、64、128などの数字は、デンドリマーの表面における反応性基の数を示す。

【図4】[025]図4Aは、対称分岐連結部およびパターンを有するランダム非対称分岐ポリマー（ABP）の概略図の例である。図4Bは、対称分岐連結部およびパターンを有する規則非対称分岐ポリマー（ABP）の概略図の例である。

【図5】[026]図5は、ランダム非対称分岐PEIホモポリマーの化学構造の例である。

20

【図6A】[027]図6A～6Cは、合成スキームの例である。図6A：ランダム非対称分岐PEIホモポリマーの化学修飾反応である。図6B：ポリマーの焦点に一級アミノ基を有する、疎水的に修飾されたランダム分岐ポリ（2-エチルオキサゾリン）のワンポット合成の例である。開始剤／表面基（I）は、プロモ化炭化水素である。この反応は、オキサゾリン環を開環する。図6C：異なる第1の末端基および第2の末端基を有するポリマーの非限定例である。

【図6B】図6A～6Cは、合成スキームの例である。図6A：ランダム非対称分岐PEIホモポリマーの化学修飾反応である。図6B：ポリマーの焦点に一級アミノ基を有する、疎水的に修飾されたランダム分岐ポリ（2-エチルオキサゾリン）のワンポット合成の例である。開始剤／表面基（I）は、プロモ化炭化水素である。この反応は、オキサゾリン環を開環する。図6C：異なる第1の末端基および第2の末端基を有するポリマーの非限定例である。

30

【図6C】図6A～6Cは、合成スキームの例である。図6A：ランダム非対称分岐PEIホモポリマーの化学修飾反応である。図6B：ポリマーの焦点に一級アミノ基を有する、疎水的に修飾されたランダム分岐ポリ（2-エチルオキサゾリン）のワンポット合成の例である。開始剤／表面基（I）は、プロモ化炭化水素である。この反応は、オキサゾリン環を開環する。図6C：異なる第1の末端基および第2の末端基を有するポリマーの非限定例である。

【図7】[028]図7Aは、分岐ポリマーSBPの表面ドメインもしくは領域内またはそれらにおいて搭載された薬物の例示の概略図の例である。この図および他の図において、Rは、表面基を示し、黒丸は、目的の薬物などの生物活性剤を図示する。図7Bは、分岐ポリマーABPの表面ドメインもしくは領域内またはそれらにおいて搭載された薬物の例示の概略図の例である。この図および他の図において、Rは、表面基を示し、黒丸は、目的の薬物などの生物活性剤を図示する。

40

【図8】[029]図8は、薬物分子（黒丸）と表面基（R）を有する分岐ポリマーの両方を含有するナノ粒子の例の概略図である。

【図9】[030]図9Aは、分岐ポリマーSBPの疎水性表面基に搭載された非水溶性または難水溶性薬物の例示の概略図である。この図および他の図において、薄い波線は、疎水性表面基を図示する。および／または図9Bは、分岐ポリマーABPの疎水性表面基に搭載された非水溶性または難水溶性薬物の例示の概略図である。この図および他の図におい

50

て、薄い波線は、疎水性表面基を図示する。

【図 1 0】[031]図 1 0 A は、様々な薬物含有ナノ粒子 S B P の概略例であり、この S B P は、この図および他の図において、「Y」として図示されている抗体などの少なくとも 1 つの標的指向性基または部分も有する。図 1 0 B は、様々な薬物含有ナノ粒子 A B P の概略例であり、この A B P は、この図および他の図において、「Y」として図示されている抗体などの少なくとも 1 つの標的指向性基または部分も有する。

【図 1 1】[032]図 1 1 A は、ナノ凝集体の光散乱法 (L S) 測定データの例である。ポリマー A 1 およびラパマイシンは、5 : 1 の比である。図 1 1 B は、ナノ凝集体の光散乱法 (L S) 測定データの例である。ポリマー A 1 およびラパマイシンは、7 . 5 : 1 の比である。図 1 1 C は、ナノ凝集体の光散乱法 (L S) 測定データの例である。ポリマー B 1 およびラパマイシンは、5 : 1 の比である。

【図 1 2 A】[033]S T I N G アゴニストの例の式である。式 (1) ~ (6)。図 1 2 A : 式 (7) ~ (12)。図 1 2 C : 式 (13) ~ (18)。図 1 2 D : 式 (19) ~ (24)。図 1 2 E : 式 (25) ~ (29)。

【図 1 2 B】S T I N G アゴニストの例の式である。式 (1) ~ (6)。図 1 2 A : 式 (7) ~ (12)。図 1 2 C : 式 (13) ~ (18)。図 1 2 D : 式 (19) ~ (24)。図 1 2 E : 式 (25) ~ (29)。

【図 1 2 C】S T I N G アゴニストの例の式である。式 (1) ~ (6)。図 1 2 A : 式 (7) ~ (12)。図 1 2 C : 式 (13) ~ (18)。図 1 2 D : 式 (19) ~ (24)。図 1 2 E : 式 (25) ~ (29)。

【図 1 2 D】S T I N G アゴニストの例の式である。式 (1) ~ (6)。図 1 2 A : 式 (7) ~ (12)。図 1 2 C : 式 (13) ~ (18)。図 1 2 D : 式 (19) ~ (24)。図 1 2 E : 式 (25) ~ (29)。

【図 1 2 E】S T I N G アゴニストの例の式である。式 (1) ~ (6)。図 1 2 A : 式 (7) ~ (12)。図 1 2 C : 式 (13) ~ (18)。図 1 2 D : 式 (19) ~ (24)。図 1 2 E : 式 (25) ~ (29)。

【図 1 3 A】図 1 3 A は、生物活性剤の例の代表的な分子である。S N - 3 8、7 - エチル - 1 0 - ヒドロキシカンプトテシン。

【図 1 3 B】図 1 3 B は、生物活性剤の例の代表的な分子である。それぞれが C P T - 1 1、C a m p t o s a r (登録商標)、カンプト、O n i v y d e (登録商標) という商標名としても知られているイリノテカン。

【図 1 3 C】図 1 3 C は、生物活性剤の例の代表的な分子である。カンプトテシン (C P T)。

【図 1 3 D】図 1 3 D は、生物活性剤の例の代表的な分子である。ハイカムチンとしても知られているトポテカン。

【図 1 3 E】図 1 3 E は、生物活性剤の例の代表的な分子である。それぞれ、S N - 3 8 A D C、T R O D E L V Y (登録商標) (h R S 7 - S N 3 8 A D C) という商標名での例。

【図 1 4 A】[034]図 1 4 A ~ 1 4 E は、ナノ凝集体の粒子に関する代表的な測定データである。図 1 4 A : ナノ凝集体の一例である (製剤 1)。図 1 4 B : ナノ凝集体の別の例である (製剤 2)。図 1 4 C : ナノ凝集体の別の例である (製剤 3)。図 1 4 D : ナノ凝集体の別の例である (製剤 4)。図 1 4 E : ナノ凝集体の別の例である (製剤 5)。

【図 1 4 B】図 1 4 A ~ 1 4 E は、ナノ凝集体の粒子に関する代表的な測定データである。図 1 4 A : ナノ凝集体の一例である (製剤 1)。図 1 4 B : ナノ凝集体の別の例である (製剤 2)。図 1 4 C : ナノ凝集体の別の例である (製剤 3)。図 1 4 D : ナノ凝集体の別の例である (製剤 4)。図 1 4 E : ナノ凝集体の別の例である (製剤 5)。

【図 1 4 C】図 1 4 A ~ 1 4 E は、ナノ凝集体の粒子に関する代表的な測定データである。図 1 4 A : ナノ凝集体の一例である (製剤 1)。図 1 4 B : ナノ凝集体の別の例である (製剤 2)。図 1 4 C : ナノ凝集体の別の例である (製剤 3)。図 1 4 D : ナノ凝集体の別の例である (製剤 4)。図 1 4 E : ナノ凝集体の別の例である (製剤 5)。

10

20

30

40

50

【図 1 4 D】図 1 4 A～1 4 E は、ナノ凝集体の粒子に関する代表的な測定データである。図 1 4 A：ナノ凝集体の一例である（製剤 1）。図 1 4 B：ナノ凝集体の別の例である（製剤 2）。図 1 4 C：ナノ凝集体の別の例である（製剤 3）。図 1 4 D：ナノ凝集体の別の例である（製剤 4）。図 1 4 E：ナノ凝集体の別の例である（製剤 5）。

【図 1 4 E】図 1 4 A～1 4 E は、ナノ凝集体の粒子に関する代表的な測定データである。図 1 4 A：ナノ凝集体の一例である（製剤 1）。図 1 4 B：ナノ凝集体の別の例である（製剤 2）。図 1 4 C：ナノ凝集体の別の例である（製剤 3）。図 1 4 D：ナノ凝集体の別の例である（製剤 4）。図 1 4 E：ナノ凝集体の別の例である（製剤 5）。

【図 1 5】[035]図 1 5 は、HCT-116 細胞系を使用する、代表的な SN-38 細胞毒性データである。

10

【発明を実施するための形態】

【0021】

[036]本発明の特徴および利点は、当業者によって、以下の詳細説明を一読することから一層容易に理解されよう。個別の実施形態の文脈において上記および下記の本発明のある特定の特徵はまた、単一実施形態と組み合わせ提供されてもよいことが理解されるべきである。反対に、簡潔にするため、単一実施形態の文脈において記載されている本発明の様々な特徴はまた、個別にまたは任意の組合せもしくは部分組合せで提供されてもよい。さらに、単数形の参照物は、文脈が特に具体的に明記しない限り、複数形も含むことがある（例えば、「a」および「an」は、1つ、または1つもしくは複数を指すことがある）。

20

【0022】

[037]本出願において指定されている様々な範囲の数値の使用は、特に明示的に示さない限り、明記した範囲内の最小値および最大値の両方の前に「約」という語があるかのごとく、概数として記載されている。このように、明記した範囲より上および下のわずかな変動を使用して、その範囲内の値と実質的に同じ結果を達成することができる。同様に、範囲の開示は、最小値と最大値との間のすべての値、および引用されている最小値および最大値を含む連続する範囲として意図されている。

【0023】

[038]本開示における薬物の溶解度は、1部の生物活性剤または薬物を溶解するために必要な溶媒の部数に対して、<30（可溶性）、30～100（難溶性）および>100（不溶性）と定義される。水溶解度は、本明細書において、1部の生物活性剤または薬物を溶解するために必要な水の部数に対して、<30（水溶性）、30～100（難水溶性）および>100（非水溶性）と定義される。

30

【0024】

[039]本開示の目的のために、ランダム分岐 PEI は、異なる長さの分岐部が存在し、分岐部がランダムに発生するが、その分岐ポリマーは単一のモノマー、エチレンイミンまたはアジリジン繰り返し単位から構成されるので、ホモポリマーとみなされる。「(AB) - (AB) - (AB) - ...」の構造を有するポリマーもまた、(AB) 繰り返し単位のため、ホモポリマーとみなすことができる。ホモポリマーは、線状または分岐状であり得る。同様に、モノマーもしくは複合モノマー構成成分の1つまたは複数は、修飾、置換、誘導体化などされ得、例えば、官能基を有するように修飾され得る。このような分子は、ポリマー骨格が単一のタイプの単純または複合モノマーから構成されるので、本開示の目的のためのホモポリマーとなる。

40

【0025】

[040]「ポリマー」という用語は、上記およびこれ以降に定義される通り、本発明に好適な任意のポリマーを指す。例では、ポリマーは、本明細書において開示されているポリオキサゾリンまたは修飾ポリオキサゾリンを含むことができる。さらなる例では、ポリマーは、修飾ポリオキサゾリンを含むことができ、修飾ポリオキサゾリンは、-NH₂、-NH、-NH₃⁺、他の塩基性基またはそれらの組合せなどの、1つまたは複数の第2の末端基を含むことができるが、但し、第2の末端基の0.01%～100%の範囲におい

50

て、一級アミンが含まれないことを条件とする。一部の場合、第2の末端基の0.01%～100%、0.1%～100%または1%～100%の範囲において、一級アミンが含まれない。一部の場合、第2の末端基の1%～100%の範囲において、ヒドロキシル基が含まれることができる。百分率はすべて、第2の末端基の総数に基づく。

【0026】

【041】「生物活性剤（単数）」または「生物活性剤（複数）」という用語は、インビボ、インビトロ、またはそれらの組合せで生物活性をもたらすことができる、分子、化合物、1つもしくは複数の化合物または分子の複合体、あるいはそれらの組合せを指す。医薬組成物は、薬学的活性剤（PAA）もしくは医薬品有効成分（API）などの1種または複数の生物活性剤、およびエモリエント剤、漂白剤、制汗剤、医薬品、保湿剤、香水、着色剤、顔料、色素、抗酸化剤、油、脂肪酸、脂質、無機塩、有機分子、乳白剤、ビタミン、医薬品、角質溶解剤、UV遮断剤、日焼け促進剤、脱色剤、デオドラント、芳香剤、昆虫忌避剤もしくはそれらの組合せを含むことができる他の生物活性または不活性化合物を含むことができる。生物活性剤の一部の例は、本開示において詳細に記載されている。

10

【0027】

【042】「タキサン」という用語は、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセルまたはそれらの組合せを指す。一部の場合、パクリタキセルが好ましくあり得る。

【0028】

【043】「ラパマイシン」という用語は、本開示物全体を通じて「シロリムス」とも呼ばれ、互換的に使用され得る。

20

【044】「mTOR」という用語は、細胞成長、生存、代謝および免疫を調節するタンパク質キナーゼを含むラパマイシンの哺乳動物標的を指す。mTORは、mTOR複合体1（mTORC1）、mTOR複合体2（mTORC2）およびmTOR複合体3（mTORC3）などのいくつかの複合体へと組織化され得る。mTORの活性化は、腫瘍成長および転移を促進することができる。1種または複数のmTOR阻害剤によるmTORの阻害は、がんの処置に使用され得る。

【0029】

【045】「mTOR阻害剤（単数）」、「mTOR阻害剤（複数）」、「mTORの阻害剤（単数）」または「mTORの阻害剤（複数）」という用語は、mTORまたはmTOR複合体の活性を阻害する分子を指す。mTOR阻害剤薬または分子の一部の例には、AFINITOR（登録商標）および錠剤／AFINITOR DISPERSZ（登録商標）（Novartisの商標）、Zortress（登録商標）（Pfizer）として入手可能なエベロリムス；Torisel（登録商標）として入手可能なテムシロリムス（Pfizer）；Rapamune（登録商標）として入手可能なシロリムス（ラパマイシン）（Pfizer）およびFYARRO（商標）（Aadi Bioscience, Inc.の商標）；ゾタロリムス；トリン-1；トリン-2；ビスツセルチブ；リダフォロリムス（AP23573およびMK-8669またはデフォロリムスとしても知られている）；1種もしくは複数のデュアルPI3K-mTOR阻害剤（PKI-402、SPR965、PI-103、GNE477、WJD008、GSK2126458など）；1種もしくは複数のATP-競合的mTORC1/2阻害剤（AZD-8055、OSI-027、INK128、WYE-132、トリン1など）；アピトリシブ（GDC-0980またはRG7422）、AZD8055、BGT226、CC-223、CH5132799、クリソファン酸（クリソファノール）、ダクトリシブ、ETP-46464、GDC-0349、ゲダトリシブ、GNE-493、GSK1059615、INK128、KU-0063794、LY3023414、MHY1485、mTOR-IN-1、オミパリシブ、OSI-027、パロミド529、PF-04691502、PF-04979064、PI-103、PP121、QL-IX-55、SF1126、タクロリムス、トルキニブ、ビスツセルチブ、ボクスタリシブ、VS-5584、WAY-600、WYE-125132、WYE-354、WYE-687、XL388、それ

30

40

50

らの誘導体またはそれらの組合せを含むことができる。Adooq Biosciences から入手可能なものなどの市販のmTOR阻害剤が好適となり得る。

【0030】

【046】SN-38（7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン）は、トポイソメラーゼ1（本明細書において、「Top1」または「TopI」）阻害剤およびカンプトテシン誘導体である。イリノテカン（CPT-11）は、水溶性カンプトテシンアナログおよびSN-38のプロドラッグである。カンレンボク（Camptotheca acuminata）の樹皮におけるカンプトテシンの発見以来、抗がん剤としてのカンプトテシン誘導体の開発により、結腸または大腸がんの処置に対してイリノテカン、小細胞肺がん、卵巣がんおよび子宮頸がんの処置に対してトポテカンなどの数種の薬物、ならびにペイロードとしてSN-38を使用する抗体薬物コンジュゲート（ADC）が承認された。SN-38薬物製品は、溶解度が低いおよび毒性が高いために、化学療法には現在、承認されていない。グリシンリンカーを介してSN-38をマルチアームポリエチレングリコールと連結させることによって作製されたポリマーコンジュゲートされているSN-38（Sapra, P.ら、Clin. Cancer Res.、14巻（6号）：1888頁、2008年）およびポリマーミセルSN-38（Carie, Aら、J. Drug Delivery、2011巻、9頁、2011年、doi:10.1155/2011/869027）に関する研究が報告されている。しかし、それらの合成および生成は複雑である。

10

【0031】

【047】一部の場合、トポイソメラーゼII（本明細書において「Top2」または「TopII」）阻害剤、例えばドキソルビシン、エトポシド、キノロン、フルオロキノロンまたはそれらの組合せなどの他のトポイソメラーゼ阻害剤もまた、本明細書において開示されている医薬組成物、プロセスおよび方法にとって好適となり得る。一部の場合、細菌の2つの必須Top2酵素であるDNAジャイレースおよびDNAトポイソメラーゼIVを標的とするキノロンが好適となり得る。一部の場合、本医薬組成物は、感染症の処置に好適となり得る。

20

【0032】

【048】用語「医薬用の適切な担体（単数）」、「医薬用の適切な担体（複数）」、「薬学的に適切な担体（単数）」または「薬学的に適切な担体（複数）」は、承認された薬物製品に存在する1種または複数の不活性成分を指す。米国食品医薬品局（FDA）によって維持および更新されているデータベース「承認された医薬製品中の不活性成分」に列挙されている不活性成分が好適であり得る。一部の場合、医薬用の適切な担体はまた、賦形剤と呼ばれ得る。

30

【0033】

【049】本開示全体を通して使用される「対象（単数）」または「対象（複数）」という用語は、動物、ヒトまたはヒト患者を指す。用語「動物」は、野生動物、捕獲動物または動物園で飼育された動物、およびウマ、ウシ、ブタ、ロバ、ラバ、ラクダ、ヤギ、ヒツジ、サル、ウサギ、イヌ、ネコ、マウス、ラットなどの家禽、家畜、ペット、実験動物を含む飼いやならされた動物を指す。温血動物が好適である。用語「ヒト」は、処置を必要とする1つもしくは複数の疾患を有するヒト患者、処置と無関係な1つもしくは複数の医療状態を有するヒト、または健常なヒトを指す。一部の場合、対象は、ヒト患者または健常なヒトであり得る。

40

【0034】

【050】用語「抗体（単数）」、「抗体（複数）」または「抗体の断片」は、抗原に選択的に結合する天然または合成抗体を含むことができる。この用語には、動物、真核細胞または原核細胞を含む細胞、無細胞系、または化学合成から生成されたポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体が含まれる。「抗体」という用語は、無傷の免疫グロブリン分子に加えて、それらの免疫グロブリン分子の断片またはポリマー、および標的抗原に選択的に結合するヒト型またはヒト化型の免疫グロブリン分子も含まれる。

50

【0035】

【051】本開示全体を通して使用される用語「水溶液（単数）」または「水溶液（複数）」とは、水溶液の非固体重量全体に対する百分率で、80%～100%の範囲で水を含む溶液を指す。水溶液は、塩、酸、塩基、緩衝液、溶媒、有機溶媒、粒子、エマルション、固体または非固体、洗剤、低分子、巨大分子、他の成分またはそれらの組合せなどの追加の構成成分をさらに含むことができる。用語「非固体重量」は、すべての水または他の液体を除去するなどによって水溶液を乾燥させた後の固形物含有量に由来する重量を指す。

【0036】

【052】用語「感染症（単数）」または「感染症（複数）」は、細菌、ウイルス、真菌、原虫、虫、寄生生物、プリオン、それらの一部またはそれらの組合せなどの有害生物（病原体）によって引き起こされる疾病を指す。感染症は、動物、昆虫との接触から、または汚染された食品、水もしくはは土壌からヒト間で伝染する恐れがある。感染症の一部の例には、水痘（水疱瘡）、コロナウイルス、デング熱、ジフテリア、エボラ、インフル（インフルエンザ）、肝炎、ヒブ疾患、HIV／AIDS、HPV（ヒトパピローマウイルス）、日本脳炎、麻疹、髄膜炎菌性疾患、エムボックス、おたふく風邪、ノロウイルス、肺炎球菌性疾患、ポリオ、狂犬病、呼吸系発疹ウイルス（RSV）、ロタウイルス、風疹（ドイツはしか）、帯状疱疹（ヘルペスゾスター）、破傷風（Tetanus）（破傷風（Lockjaw））、百日咳（Whooping Cough）（百日咳（Pertussis））、ジカ熱および他の既知の疾患、または未だ出現もしくは特定されていない疾患が含まれ得る。

【0037】

【053】用語「ワクチン（単数）」または「ワクチン（複数）」とは、細菌、ウイルス、真菌、原虫、虫、寄生生物、プリオン、他の有害生物（病原体）または腫瘍などの微生物に対して、ヒトまたは動物などの対象の免疫系が反応を引き起こすように設計された物質または物質の群を指す。ワクチンは、身体が微生物またはがん細胞を認識して破壊することに役立つことができる。一部の場合、ワクチンは、微生物由来またはがん細胞由来のタンパク質、タンパク質をコードする核酸、毒素、核酸、オリゴ核酸、DNA、RNA；mRNA；siRNA；sgRNA；またはそれらの組合せを含むことができる。一部の場合、ワクチンは、免疫系が微生物またはがん細胞への反応を引き起こすように設計されている、改変タンパク質、改変タンパク質をコードする核酸、毒素、核酸、改変核酸、オリゴ核酸または改変オリゴ核酸；DNA、RNA；mRNA；siRNA；sgRNA；またはそれらの組合せを含むことができる。改変または合成DNA、RNA、mRNA、siRNA、sgRNAまたはそれらの組合せもまた、好適となり得る。

【0038】

【054】用語「アジュバント（単数）」または「アジュバント（複数）」とは、特定の疾患に対する良好な免疫をもたらすようワクチンの有効性または効力を改変、増強または増大させるために使用される薬物、物質、試薬、またはそれらの組合せを指す。アジュバントは、1種または複数の有機分子；特定の病原体関連分子パターンを模倣することができる抗原分子（これは、リボソーム、リボサッカライド、抗原の分子ケージ、細菌細胞壁の構成成分、およびRNA、二本鎖RNA（dsRNA）、DNA、一本鎖DNA（ssDNA）、メチル化または非メチル化CpGジヌクレオチド含有DNAなどのエンドサイトーシスされた核酸を含む）；カリウムミョウバン、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、リン酸水酸化カルシウムなどの無機化合物；パラフィン油、プロポリス、ピーナッツ油などの油、殺菌した細菌などの細菌製品、ダイズまたは他の植物由来のものなどの植物製品；IL-1、IL-2またはIL-12などのサイトカイン；またはそれらの組合せを含むことができる。

【0039】

【055】用語「異性体（単数）」または「異性体（複数）」とは、同じ化学式を共有するが、それらの原子が異なって連結したまたは空間が異なって配列した分子を指し、それぞれの原子が異なる順序で一緒に結合した構造異性体、原子が同じ順序で結合しているが結

10

20

30

40

50

合の周りの立体配置が異なる幾何異性体（シス異性体またはトランス異性体など）、および同じ化学構造を有するが不斉炭素の周りの原子の3次元配置が異なり、こうして、互いに鏡像となる鏡像異性体を含む。

【0040】

[056] 一部の場合、本開示は、以下：

[057] ポリマーおよび非水溶性または難水溶性の少なくとも1種の生物活性剤を含むナノ凝集体を含み、

[058] 医薬用の適切な担体を含んでもよい、医薬組成物であって、

[059] 水溶液中に少なくとも1mg/mLの生物活性剤が生じるように、該医薬組成物が水溶液に可溶性であり、

[060] ポリマーが水溶性であり、

[061] ポリマーが、

[062] Hまたは疎水性部分により修飾された少なくとも1つの第1の末端基、および親水性部分により修飾された第2の末端基を含む第1のポリマーであって、第1の末端基が、1%～99%の範囲のH、および1～約22個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含むことができる1%～99%の範囲の疎水性部分を含み、第2の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、上記の第1のポリマー、あるいは

[063] 1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）（ヒドロキシル末端デンドリマーとしても知られている）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸-ε-グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；Pluronic（登録商標）（PPO-PEO）；ポリ（γ-グルタミン酸）（PGA）；ポリ（L-フェニルアラニンエチルエステル）（PAE）；ポリ（L-リシン）（PLL）；メチル-PEG（mPEG）；ポリ（アスパラギン酸）（PasP）；ポリ（L-ヒスチジン）（PLH）；ポリ（エチレンジアミン）（PEI）；ポリ（N-ビニルピロリドン）（PVP）；ポリ（L-ロイシン）（PLL_{eu}）；デオキシコール酸（DOCA）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリ（ヒドロキシブチレート）（PHB）；ポリ（エチレンオキシド）（PEO）；ポリ（γ-ベンジル-L-グルタミン酸）（PBLG）；ホスファチジルセリン（PS）；ポリ（イソヘキシル-シアノアクリレート）（PIHCA）；ポリ（アリアルミン塩酸塩）（PAH）；ポリ（γ-プロパルギル）（PP）；

[064] もしくはそれらの組合せ

を含む、第2のポリマー

を含むことができる、医薬組成物を対象とする。

【0041】

[065] 一部の場合、ポリマーは、Hまたは疎水性部分により修飾された少なくとも1つの第1の末端基、および親水性部分により修飾された第2の末端基を含む、本明細書に開示されている第1のポリマーであって、第1の末端基が、1%～99%の範囲のH、および1～約22個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含むことができる1%～99%の範囲の疎水性部分を含み、第2の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、上記の第1のポリマーを含むことができる。

【0042】

[066] 一部の場合、ポリマーは、Hまたは疎水性部分により修飾された少なくとも1つの第1の末端基、および親水性部分により修飾された第2の末端基を含む、本明細書に開

10

20

30

40

50

示されている第1のポリマーであって、第1の末端基が、1%～99%の範囲のH、および1～約22個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含むことができる1%～99%の範囲の疎水性部分を含み、第2の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、上記の第1のポリマーからなることができる。一部の場合、本医薬組成物は、1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸-co-グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；Pluronics（登録商標）（PPO-PEO）；ポリ（γ-グルタミン酸）（PGA）；ポリ（L-フェニルアラニンエチルエステル）（PAE）；ポリ（L-リシン）（PLL）；メチル-PEG（mPEG）；ポリ（アスパラギン酸）（PasP）；ポリ（L-ヒスチジン）（PLH）；ポリ（エチレンジアミン）（PEI）；ポリ（N-ビニルピロリドン）（PVP）；ポリ（L-ロイシン）（PLLeu）；デオキシコール酸（DOCA）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリ（ヒドロキシブチレート）（PHB）；ポリ（エチレンオキシド）（PEO）；ポリ（γ-ベンジル-L-グルタミン酸）（PBLG）；ホスファチジルセリン（PS）；ポリ（イソヘキシル-シアノアクリレート）（PIHCA）；ポリ（アリルアミン塩酸塩）（PAH）；ポリ（γ-プロパルギル）（PP）；およびそれらの組合せから選択されるポリマーを含み得ない。

【0043】

【067】一部の場合、ポリマーは、1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸-co-グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；Pluronics（登録商標）（PPO-PEO）；ポリ（γ-グルタミン酸）（PGA）；ポリ（L-フェニルアラニンエチルエステル）（PAE）；ポリ（L-リシン）（PLL）；メチル-PEG（mPEG）；ポリ（アスパラギン酸）（PasP）；ポリ（L-ヒスチジン）（PLH）；ポリ（エチレンジアミン）（PEI）；ポリ（N-ビニルピロリドン）（PVP）；ポリ（L-ロイシン）（PLLeu）；デオキシコール酸（DOCA）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリ（ヒドロキシブチレート）（PHB）；ポリ（エチレンオキシド）（PEO）；ポリ（γ-ベンジル-L-グルタミン酸）（PBLG）；ホスファチジルセリン（PS）；ポリ（イソヘキシル-シアノアクリレート）（PIHCA）；ポリ（アリルアミン塩酸塩）（PAH）；ポリ（γ-プロパルギル）（PP）；またはそれらの組合せを含む第2のポリマーを含むことができる。

【0044】

【068】一部の場合、ポリマーは、1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸-co-グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；Pluronics（登録商標）（PPO-PEO）；ポリ（γ-グルタミン酸）（PGA）；ポリ（L-フェニルアラニンエチルエステル）（PAE）；ポリ（L-リシン）（PLL）；メチル-PEG（mPEG）；ポリ（アスパラギン酸）（PasP）；ポリ（L-ヒスチジン）（PLH）；ポリ（エチレンジアミン）（PEI）；ポリ（N-ビニルピロリドン）（PVP）；ポリ（L-ロイシン）（PLLeu）；デオキシコール酸（DOCA）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリ（ヒドロキシ

ブチレート) (PHB) ; ポリ(エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ(γ -ベンジル-L-グルタミン酸) (PBLG) ; ホスファチジルセリン (PS) ; ポリ(イソヘキシル-シアノアクリレート) (PIHCA) ; ポリ(アリルアミン塩酸塩) (PAH) ; ポリ(γ -プロパルギル) (PP) ; およびそれらの組合せのうちの1つまたは複数からなることができる。一部の場合、ポリマーは、上で列挙したポリマーしか含み得ず、Hもしくは疎水性部分により修飾された少なくとも1つの第1の末端基、および親水性部分により修飾された第2の末端基を含む上述のポリマーを含み得ない。

【0045】

[069]一部の場合、ポリマーは、第1のポリマー、ならびに1種または複数のヒドロキシルデンドリマー (HD) ; エチレンジアミン-コアポリ(アミドアミン) (PAMAM) ; ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ ; ポリ(エチレングリコール) (PEG) ; ポリ(乳酸) (PLA) ; ポリ(乳酸-co-グリコール酸) (PLGA) ; ポリ(プロピレンオキシド) (PPO) ; ポリ(カプロラクトン) (PCL) ; Pluronic (登録商標) (PPO-PEO) ; ポリ(γ -L-グルタミン酸) (PGA) ; ポリ(L-フェニルアラニンエチルエステル) (PAE) ; ポリ(L-リシン) (PLL) ; メチル-PEG (mPEG) ; ポリ(アスパラギン酸) (PasP) ; ポリ(L-ヒスチジン) (PLH) ; ポリ(エチレンジアミン) (PEI) ; ポリ(N-ビニルピロリドン) (PVP) ; ポリ(L-ロイシン) (PLLeu) ; デオキシコール酸 (DOCA) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリ(ヒドロキシブチレート) (PHB) ; ポリ(エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ(γ -ベンジル-L-グルタミン酸) (PBLG) ; ホスファチジルセリン (PS) ; ポリ(イソヘキシル-シアノアクリレート) (PIHCA) ; ポリ(アリルアミン塩酸塩) (PAH) ; ポリ(γ -プロパルギル) (PP) ; およびそれらの組合せから選択される1つまたは複数の後続のポリマー(「第2のポリマー」とも称される)を含むことができる。

【0046】

[070]一部の場合、ポリマーは、線状部分、分岐部分またはそれらの組合せを含むポリオキサゾリン (POX) を含むことができ、該ポリオキサゾリン (POX) は、ポリ(2-メチルオキサゾリン)、ポリ(2-エチルオキサゾリン)、ポリ(2-プロピルオキサゾリン)、ポリ(イソプロピルオキサゾリン) またはそれらの組合せを含むことができる。一部の場合、ポリオキサゾリンは、ポリ(2-エチルオキサゾリン)であり得る。

【0047】

[071]一部の場合、ポリオキサゾリンは、50:1~80:1の範囲の、モノマー対開始剤のモル比を含むことができる。

[072]一部の場合、第2の末端基の1%~100%の範囲において、一級アミンが含まれない。一部の場合、本明細書において開示されている医薬組成物は、第2の末端基の1%~100%の範囲において、ヒドロキシル基が含まれ得る。百分率はすべて、第2の末端基の総数に基づく。

【0048】

[073]一部の場合、第1の末端基は、ポリマー中の第1の末端基の総数に対して百分率で、1%~99%のHおよび1%~99%の疎水性部分、1%~90%のHおよび10%~99%の疎水性部分、1%~85%のHおよび15%~99%の疎水性部分、1%~80%のHおよび20%~99%の疎水性部分、1%~75%のHおよび25%~99%の疎水性部分、1%~70%のHおよび30%~99%の疎水性部分、1%~65%のHおよび35%~99%の疎水性部分、1%~60%のHおよび40%~99%の疎水性部分、1%~55%のHおよび45%~99%の疎水性部分、1%~50%のHおよび65%~99%の疎水性部分、1%~45%のHおよび55%~99%の疎水性部分、1%~40%のHおよび60%~99%の疎水性部分、1%~35%のHおよび65%~99%の疎水性部分、1%~30%のHおよび70%~99%の疎水性部分、1%~25%のHおよび75%~99%の疎水性部分、1%~20%のHおよび80%~99%の疎水性部分

、1%～15%のHおよび85%～99%の疎水性部分、1%～10%のHおよび90%～99%の疎水性部分、1%～5%のHおよび95%～99%の疎水性部分、1%のHおよび99%の疎水性部分を含み、その範囲内百分率を含む。一部の場合、第1の末端基は、ポリマー中の第1の末端基の総数に対して百分率で、1%～50%のHおよび50%～99%の疎水性部分、1%～40%のHおよび60%～99%の疎水性部分、1%～30%のHおよび70%～99%の疎水性部分、1%～20%のHおよび80%～99%の疎水性部分、1%～10%のHおよび90%～99%の疎水性部分、1%～5%のHおよび95%～99%の疎水性部分、または1%～2%のHおよび98%～99%の疎水性部分を含み、その範囲内の百分率のすべてを含む。一部の場合、百分率は、ポリマー中の第1の末端基のモル数に基づく。

10

【0049】

[074]代替的に、ポリマーを説明するために、H：炭化水素＝0.01：1～100：1など、H対炭化水素基（「炭化水素」）の比が使用され得る。一部の場合、第1の末端基は、0.01：1～100：1の範囲のH：疎水性部分の比率を含み、その範囲内のすべての比を含む。一部の場合、第1の末端基は、0.01：1～100：1、0.1：1～100：1、0.2：1～100：1、0.5：1～100：1、0.7：1～100：1、1：1～100：1、2.0：1～100：1、5：1～100：1、10：1～100：1、20：1～100：1、30：1～100：1、40：1～100：1、50：1～100：1、60：1～100：1、70：1～100：1、80：1～100：1、90：1～100：1および95：1～100：1の範囲のH：疎水性部分の比を含み、その範囲内のすべての比を含む。一部の場合、第1の末端基は、0.01：1～10：1、0.1：1～10：1、0.1：1～10：1、0.2：1～10：1、0.5：1～10：1、0.7：1～10：1、1：1～10：1、2.0：1～10：1、5：1～10：1、10：1、20：1～10：1、30：1～10：1、40：1～10：1、50：1～10：1、60：1～10：1、70：1～10：1、80：1～10：1、90：1～10：1および95：1～10：1の範囲のH：疎水性部分の比を含み、その範囲内のすべての比を含む。一部の場合、第1の末端基は、0.01：1～5：1、0.1：1～5：1、0.1：1～5：1、0.2：1～5：1、0.5：1～5：1、0.7：1～5：1、1：1～5：1、2.0：1～5：1、5：1、10：1、20：1～5：1、30：1～5：1、40：1～5：1、50：1～5：1、60：1～5：1、70：1～5：1、80：1～5：1、90：1～5：1および95：1～5：1の範囲のH：疎水性部分の比を含み、その範囲内のすべての比を含む。一部の場合、第1の末端基は、0.01：1、0.1：1、0.2：1、0.5：1、0.7：1、1：1、2.0：1、3.0：1、4.0：1、5：1、6：1、7：1、8：1、9：1、10：1、20：1、30：1、40：1、50：1、60：1、70：1、80：1、90：1、95：1および100：1から選択され得るH：疎水性部分の比を含み、その範囲内のすべての比を含む。その比は、Hと炭化水素基のモル比に基づくことができる。

20

30

【0050】

[075]百分率および比は、従来の方法によって容易に変換することができ、例えば、0.01：1の比は約1%に変換することができ、0.2：1は約17%に変換することができ、0.5：1は約33%に変換することができ、1：1は約50%に変換することができ、1.5：1は約60%に変換することができ、2：1は約67%に変換することができ、5：1は約83%に変換することができ、10：1は約90%に変換することができ、20：1は約95%に変換することができ、100：1は約99%に変換することができる。

40

【0051】

[076]水素修飾された第1の末端基および炭化水素修飾された第1の末端基の百分率または比は、当業者に公知のHPLCを用いて測定され得る。

[077]本明細書において開示されている医薬組成物において、第1の末端基は、H、あるいは1～約22個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素

50

またはそれらの組合せを含むことができる疎水性部分を含むことができ、第2の末端基は、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートまたはそれらの組合せによって修飾された基を含むことができる。

【0052】

【078】第1の末端基は、一例では水素(H)、一例では2～22個の炭素、別の例では4～22個の炭素、さらに別の例では6～22個の炭素、さらに別の例では7～22個の炭素、さらに別の例では8～22個の炭素、さらに別の例では10～22個の炭素、さらに別の例では12～22個の炭素、さらに別の例では14～22個の炭素、さらに別の例では16～22個の炭素、さらなる例では18～22個の炭素を有する炭化水素を含むことができる。特定の一例では、第1の末端基は、 $(CH_3(CH_2)_{17})$ -基などの18個の炭素を含むことができる。一部の例では、第1の末端基は、7～22個の炭素を有する炭化水素を含むことができる。一部の例では、第1の末端基は、Hを含むことができる。一部の例では、第1の末端基は、1%～99%の範囲のH、および1～約22個の炭素を有する飽和または不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、またはそれらの組合せを含むことができる1%～99%の範囲の疎水性部分を含むことができる。第1の末端基は、様々な開始剤を選択することによって修飾され得る。一部の例では、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメチル、HCl、HBr、HI、H₂O、炭化水素-BR₂(C₁～C₂₂-BR₂など)、またはそれらの組合せ物を開始剤として利用され得る。本明細書において調製されるポリマーは、所定の比で一緒に混合され得る。

10

20

【0053】

【079】開始剤は、炭化水素、脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含む疎水性求電子性分子を、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アラルキル、ハロゲン化アシルまたはそれらの組合せなどのハロゲン化物官能基と一緒に含むことができる。このような化合物の例は、ヨウ化メチル/臭化メチル/塩化メチル、ヨウ化エチル/臭化エチル/塩化エチル、1-ヨードブタン/1-ブロモブタン/1-クロロブタン、1-ヨードヘキサン/1-ブロモヘキサン/1-クロロヘキサン、1-ヨードドデカン/1-ブロモドデカン/1-クロロドデカン、1-ヨードオクタドデカン/1-ブロモオクタドデカン/1-クロロオクタドデカン、ヨウ化ベンジル/臭化ベンジル/塩化ベンジルなどの、飽和または不飽和な化学結合のいずれかを有する、1～約22の炭化水素を含む炭化水素などの単官能性開始剤を含むことができる。他の開始剤は、臭化アリル/塩化アリルを含むことができる。臭化アシル/塩化アシルなどのハロゲン化アシル、臭化ベンゾイル/塩化ベンゾイルおよびトリシル基含有化合物(p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメチルおよび他のトリフルオロエステルなど)も使用され得る。任意の1種または複数の開始剤が組み合わせて使用され得る。一部の例では、開始剤はまた、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメチル、HCl、HBr、HIまたはそれらの組合せなどのプロトン/H含有分子を含む親水性部分を含むことができる。

30

【0054】

【080】重合中、重合を開始するために開始剤が使用され得る。使用する場合、モノマーと開始剤の様々なモル比を使用して、特定のポリマーを得ることができる。特定のポリマーは、分子量、分岐のサイズ、および本明細書において開示されている本出願人によって予想外に発見されたものを含む他の特性などの、異なる特性を有することができる。一部の例では、モノマー対開始剤の好適なモル比は、20:1、25:1、30:1、35:1、40:1、45:1、50:1、55:1、60:1、65:1、70:1、75:1、80:1、85:1、90:1、95:1および100:1(20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、41:1、42:1、43:1、44:1、45:1、46:1、47:1、48:1、49:1、50:1、51:1、52:1、53:1、54:1、55:1、56:1、57:1、58:1、59:1、60:1、61:1、62:1、63:1、64:1、65:1、66:1、67:1、68:1、69:1、70:1、71:1、72:1、73:1、74:1、75:1、76:1、77:1、78:1、79:1、80:1、81:1、82:1、83:1、84:1、85:1、86:1、87:1、88:1、89:1、90:1、91:1、92:1、93:1、94:1、95:1、96:1、97:1、98:1、99:1、100:1)を含むことができる。

40

50

2 : 1、63 : 1、64 : 1、65 : 1、66 : 1、67 : 1、68 : 1、69 : 1、70 : 1、71 : 1、72 : 1、73 : 1、74 : 1、75 : 1、76 : 1、77 : 1、78 : 1、79 : 1、80 : 1、81 : 1、82 : 1、83 : 1、84 : 1、85 : 1、86 : 1、87 : 1、88 : 1、89 : 1、90 : 1、91 : 1、92 : 1、93 : 1、94 : 1、95 : 1、96 : 1、97 : 1、98 : 1、99 : 1、100 : 1を含む)などの範囲内のありとあらゆる比を含め、20 : 1 ~ 100 : 1とすることができ、これは、選択したポリマーを生成するために、上に指定した範囲のモノマー対開始剤のモル比が使用されることを意味する。一部の場合、本明細書において開示されているポリオキサゾリンは、50 : 1 ~ 80 : 1の範囲のモノマー対開始剤のモル比を含むことができ、選択したポリマーを生成するために、その範囲内のありとあらゆる比を含めた50 : 1 ~ 80 : 1の範囲のモノマー対開始剤のモル比が使用され得ることを意味する。

10

【0055】

[081]ポリマーは、本明細書および全体が参照により本明細書に組み込まれている先のPCT公開番号：WO2014/123791において記載されているモノマーおよび開始剤を用いて調製され得る。

【0056】

[082]特定のモノマー対開始剤のモル比を20 : 1 ~ 100 : 1の範囲で有する水素修飾ランダム分岐PEOXポリマーは、上記の通り、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリシロ酸メチル、HCl、HBr、HIまたはそれらの組合せなどのプロトン/H含有分子を含む親水性部分から選択される開始剤を使用して調製され得る。

20

【0057】

[083]20 : 1 ~ 100 : 1の範囲のモノマー対開始剤のモル比を有する炭化水素C₁ ~ (CH₃(CH₂)₂₁) - 修飾ランダム分岐PEOXポリマーは、CH₃-Br、(CH₃(CH₂)) - Br、(CH₃(CH₂)₂) - Br、(CH₃(CH₂)₃) - Br、(CH₃(CH₂)₄) - Br、(CH₃(CH₂)₅) - Br、(CH₃(CH₂)₆) - Br、(CH₃(CH₂)₇) - Br、(CH₃(CH₂)₈) - Br、(CH₃(CH₂)₉) - Br、(CH₃(CH₂)₁₀) - Br、(CH₃(CH₂)₁₂) - Br、(CH₃(CH₂)₁₂) - Br (CH₃(CH₂)₁₃) - Br、(CH₃(CH₂)₁₄) - Br、(CH₃(CH₂)₁₅) - Br、(CH₃(CH₂)₁₆) - Br、(CH₃(CH₂)₁₇) - Br、(CH₃(CH₂)₁₈) - Br、(CH₃(CH₂)₁₉) - Br、(CH₃(CH₂)₂₀) - Brおよび(CH₃(CH₂)₂₁) - Brから選択される開始剤を用いて、上記の通り調製され得る。開始剤の混合物もまた、好適であり得る。

30

【0058】

[084]一部の場合、C₁ ~ (CH₃(CH₂)₂₁) 修飾された第1の末端基およびH修飾された第1の末端基などの炭化水素の混合物を含むポリマーは、水素修飾ランダム分岐PEOXポリマーと、上記で調製した炭化水素C₁ ~ (CH₃(CH₂)₂₁) - 修飾ランダム分岐PEOXポリマーとを所定の比で混合することにより生成され得る。一部の場合、ポリマーは、C₁ ~ (CH₃(CH₂)₂₁) 修飾された第1の末端基などの炭化水素を1% ~ 99%の範囲で、およびH修飾された第1の末端基を1% ~ 99%の範囲で含むことができる。

40

【0059】

[085]一部の場合、第1の末端基は、0.01 : 1 ~ 100 : 1の範囲の比の、H対C₁ ~ C₂₂炭化水素((CH₃(CH₂)₁₇) - など)を有する疎水性部分を含むことができる。一部の場合、第1の末端基は、0.1 : 1 ~ 5 : 1の範囲(arrange)のH対C₁ ~ C₂₂炭化水素((CH₃(CH₂)₁₇) - など)を有する疎水性部分の比で含むことができる。

【0060】

[086]炭化水素(CH₃(CH₂)₁₇) 修飾された第1の末端およびH修飾された第1の末端の混合物を含むポリマーは、「H/C₁₈PEOXABP」と称することができ

50

る。60 : 1、70 : 1、80 : 1などの、特定の開始剤モル比を有するポリマーは、それぞれ「H / C₁₈PEOXABP60」、「H / C₁₈PEOXABP70」、「H / C₁₈PEOXABP80」などと称することができる。

【0061】

[087]上およびこれ以降に開示されているポリマーが好適であり得、線状ポリマー、分岐ポリマー、対称分岐ポリマー、非対称分岐ポリマー、デンドリマー、デンドリグラフトポリマー、コム分岐ポリマー、スター分岐ポリマーまたはそれらの組合せを含むことができる。ポリマーは水溶性である。例では、ポリマーを水に溶解して、例えば、12重量%以上の水溶液を生成することができる。

【0062】

[088]第2の末端基は、アンモニア、アンモニアの誘導体、エチレンジアミン(EDA)、エチレンジアミンの誘導体、ピペラジン、ピペラジンの誘導体、トリス(2-アミノエチル)アミン、4-(アミノメチル)ピペリジン、1,3-ジアミノプロパン、2,2'-(エチレンジオキシ)ビス(エチルアミン)、ジエチレントリアミン、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン、ヘキサメチレンジアミン、トリエチレントラミン、1,8-ジアミノオクタンまたはそれらの組合せによって修飾された基を含むことができる。さらに別の例では、第2の末端基は、エチレンジアミン(EDA)、エチレンジアミンの誘導体またはそれらの組合せによって修飾された基を含むことができる。本明細書において開示されているエチレンジアミンのいずれの誘導体も好適であり得る。ポリマーは、ポリオキサゾリン反応性鎖末端対EDAの反応チャレンジ(challenge)モル比を1 : 1 ~ 1 : 100の範囲で有することができる。ポリマーは、ポリオキサゾリン反応性鎖末端対EDAの反応チャレンジモル比を、一例では1 : 1 ~ 1 : 100、別の例では1 : 2 ~ 1 : 100、さらに別の例では1 : 2 ~ 1 : 50、さらに別の例では1 : 2 ~ 1 : 40、さらなる例では1 : 2 ~ 1 : 30、さらに別の例では1 : 2 ~ 1 : 20、さらに別の例では1 : 2 ~ 1 : 15、およびさらなる例では1 : 5 ~ 1 : 15の範囲で有することができる。さらなる例では、ポリマーは、ポリオキサゾリン反応性鎖末端対EDAの反応チャレンジモル比を約1 : 10の比で有することができる。本明細書において開示されているEDA修飾ポリオキサゾリンは、本明細書において開示されているポリマー電荷のpH依存的変化を有することができる官能基をもたらしすることができる。一部の場合、本明細書において開示されている医薬組成物は、ポリオキサゾリン反応性鎖末端対EDAのモル比が約1 : 10を有することができるポリマーを含むことができる。一部の場合、第2の末端基の1% ~ 99%、1% ~ 90%、1% ~ 80%、1% ~ 70%、1% ~ 60%、1% ~ 50%、1% ~ 40%、1% ~ 30%、1% ~ 20%、1% ~ 10%、1% ~ 5%、1% ~ 4%、1% ~ 3%、1% ~ 2%の範囲において、EDAによって修飾された基を含むことができる。一部の場合、第2の末端基の1% ~ 99%、1% ~ 90%、1% ~ 80%、1% ~ 70%、1% ~ 60%、1% ~ 50%、1% ~ 40%、1% ~ 30%、1% ~ 20%、1% ~ 10%、1% ~ 5%、1% ~ 4%、1% ~ 3%、1% ~ 2%の範囲において、一級アミンを含むことができる。

【0063】

[089]一部の場合、第2の末端基は、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネート、またはそれらの組合せによって修飾された基を含むことができるが、但し、第2の末端基の0.01% ~ 100%、0.1% ~ 100%、1% ~ 100%、5% ~ 100%、10% ~ 100%、15% ~ 100%、20% ~ 100%、30% ~ 100%、40% ~ 100%、50% ~ 100%、60% ~ 100%、70% ~ 100%、80% ~ 100%、90% ~ 100%、95% ~ 100%、99% ~ 100%の範囲が、一級アミンを含み得ないことを条件とする。一部の場合、第2の末端基の約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または100%は、一級アミンを含み得ない。一部の場合、第2の末端基の約50% ~ 100%は、一級アミンを

10

20

30

40

50

含み得ない。一部の場合、第2の末端基の約75%～100%は、一級アミンを含み得ない。一部の場合、第2の末端基の約90%～100%は、一級アミンを含み得ない。

【0064】

【090】一部の場合、ポリマーの第2の末端基の100%が、ヒドロキシル基により修飾された基を含むことができる。一部の場合、本明細書に開示されている通り、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{Br}$ は、陽イオン性開環過程による2-エチルオキサゾリン重合の開始剤として利用されて、ランダム分岐ポリマーを生成し、続いて、例えば、ランダム分岐ポリマーを水に溶解して、ヒドロキシル基によって修飾された第2の末端を生成することができる。一部の場合、親水性部分から選択される開始剤は、プロトン/H含有分子（p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トシル酸メチル、 HCl 、 HBr 、 HI またはそれらの組合せなど）を含み、陽イオン性開環過程による2-エチルオキサゾリン重合の開始剤として利用されて、ランダム分岐ポリマーを生成し、続いて、例えば、ランダム分岐ポリマーを水に溶解して、ヒドロキシル基によって修飾された第2の末端を生成することができる。一部の場合、第2の末端基の約100%が、ヒドロキシル基を含むことができる。一部の場合、第2の末端基の約100%は、一級アミンを含み得ない。

10

【0065】

【091】一部の場合、本医薬組成物は、約3.0～約10.0の範囲のpH値を有することができ、第2の末端基の1%～100%の範囲において、一級アミンが含まれない。一部の場合、本医薬組成物は、約3.0～約6.9、4.0～約6.9または5.6～約6.9の範囲のpH値を有することができ、第2の末端基の約100%は、一級アミンを含まない、すなわち、第2の末端基の0%が一級アミンを含む。一部の場合、第2の末端基の1%～100%の範囲において、第2の末端基の総数に対する百分率で、ヒドロキシル基が含まれ得る。

20

【0066】

【092】第2の末端基としてヒドロキシル基を有するポリマー $\text{H}/\text{C}_{18}\text{PEOXABP}$ は、 $\text{H}/\text{C}_{18}\text{PEOXABP}-\text{OH}$ と称することができる。60:1、70:1、80:1などの、特定の開始剤モル比を有するポリマーは、それぞれ「 $\text{H}/\text{C}_{18}\text{PEOXABP60}-\text{OH}$ 」、「 $\text{H}/\text{C}_{18}\text{PEOXABP70}-\text{OH}$ 」、「 $\text{H}/\text{C}_{18}\text{PEOXABP80}-\text{OH}$ 」などと称することができる。第2の末端基としてアミン基を有するポリマー $\text{H}/\text{C}_{18}\text{PEOXABP}$ は、 $\text{H}/\text{C}_{18}\text{PEOXABP}-\text{NH}_2$ と称することができる。60:1、70:1、80:1などの、特定の開始剤モル比を有するポリマーは、それぞれ「 $\text{H}/\text{C}_{18}\text{PEOXABP60}-\text{NH}_2$ 」、「 $\text{H}/\text{C}_{18}\text{PEOXABP70}-\text{NH}_2$ 」、「 $\text{H}/\text{C}_{18}\text{PEOXABP80}-\text{NH}_2$ 」などと称することができる。一部の場合、本明細書に開示されているポリマーの混合物が好適であり得る。

30

【0067】

【093】特定の理論または機構によって拘泥されることを望まないが、本出願人らは、ある特定レベルの一級アミンが、ある生物活性剤、例えば、ラパマイシンと相互作用し、生物活性剤の分解をもたらす可能性があると考えている。本出願人らは、一級アミンを含まないポリマー、または第2の末端基に様々な割合の一級アミンを有するポリマーを使用して、ラパマイシンなどのある特定の生物活性剤の安定性または分解などの特性をモジュレートし、医薬組成物の製剤化を最適化する際にさらなる手法を実現することができることを発見した。

40

【0068】

【094】上記およびこれ以降に開示されている医薬組成物のいずれかにおいて、ポリマーは、線状部分、分岐部分またはそれらの組合せを含むポリオキサゾリン（POX）を含むことができる。ポリマーは、図1Aから図10Bに模式的に図示されるものなどの、一例では、一緒に結合した複数の線状部分、別の例では、1つもしくは複数の分岐部分と結合した1つまたは複数の線状部分、さらに別の例では、一緒に結合した1つまたは複数の分岐部分を含むことができる。線状部分はそれぞれ、独立して、様々な長さ、様々な修飾、またはそれらの組合せとすることができる。分岐部分はそれぞれ、独立して、様々な長さ

50

、分岐部の数、様々な修飾、またはそれらの組合せとすることができる。

【0069】

[095]ポリオキサゾリン(POX)は、ポリ(2-オキサゾリン)、ポリ(2-メチルオキサゾリン)、ポリ(2-エチルオキサゾリン)、ポリ(2-プロピルオキサゾリン)、ポリ(イソプロピルオキサゾリン)(PiPOX)を含むポリ(2-置換オキサゾリン)、またはそれらの組合せを含むことができる。POXは、一例では、ポリ(2-メチルオキサゾリン)(PMOX)、別の例では、ポリ(2-エチルオキサゾリン)(PEOX)、さらに別の例では、ポリ(2-プロピルオキサゾリン)(PPOX)、さらに別の例では、ポリ(イソプロピルオキサゾリン)(PiPOX)、またはさらにさらなる例では、ポリ(2-置換オキサゾリン)の2つ以上の組合せを含むことができ、2つ以上のポリ(2-置換オキサゾリン)は、ポリオキサゾリンポリマー中の繰り返し単位(複合モノマーとも称される)とすることができる。ポリオキサゾリン(POX)は、親水性である。ポリオキサゾリン(POX)は、4個以上の炭素(C₄以上)を有するモノマーなどの、疎水性側鎖を有する単一モノマーまたは複合モノマーのどちらのモノマーも含み得ない。

10

【0070】

[096]対称分岐ポリマー(SBP)のいくつかの例が、対称分岐部と共に図1A~図1Dおよび図2A~図2Bに概略的に図示されており、この場合、目的のホモポリマーのすべてがコアを有し、ホモポリマー全体にわたり末端分岐部または鎖分岐部のいずれかからなる対称分岐連結部を示す。官能基は、主に、ポリマーの外側に存在する。

【0071】

20

[097]修飾SBPは、例えば、Aldrichから市販されている対称分岐PAMAMまたはPPIデンドリマー、ポリエーテルデンドリマー、ポリエステルデンドリマー、PEO、PEG、PMOXまたはPEOXを含むものなどのコーム分岐/スター分岐ポリマー、ポリスチレン、およびPEOX、PMOXまたはPEIを含むものなどのコーム分岐デンドリグラフト上の官能基を化学的に連結させることによって、例えば、得ることができる。このようなSBP/デンドリマーを作製するための合成手順は、公知であり、上およびこれ以降に記載する。

【0072】

[098]一部の場合、SBPのより高い分岐密度により、ポリマーは分子的にコンパクトになり、十分に明確な内部空間をもたらす、これによって、そのような分子は、その中に捕捉または包まれたラパマイシンなどの非水溶性または難水溶性薬物のための担体として好適なものとなる。

30

【0073】

[099]表面修飾により、結果として得られる修飾SBPの特性および使用が強化され得る。例えば、好適な修飾により、非水溶性SBPは水溶性になる一方、高電荷密度を有するSBPは、ポリマー上またはポリマー表面に非常に低い電荷を帯びるかまたは電荷を帯びないように修飾され得る。一方、水溶性SBPは、疎水性表面基により修飾されて、その表面または内部に非水溶性または難水溶性薬物を可溶化する能力を増強することができる。修飾は、ポリマーの任意の部位、例えば末端、分岐部、骨格残基などにおいて行うことができる。

40

【0074】

[0100]本開示の一実施形態では、SBP(例えば、対称分岐PEIデンドリマー、PPIデンドリマー、PAMAMデンドリマーまたは対称分岐PEIデンドリグラフトのいずれか)は、例えばマイケル付加またはホモポリマーのアミン基へのアクリル酸エステルの付加によって、異なる種類、例えば一級アミン基により修飾され得る。したがって、例えば、マイケル付加反応によって、PEI、PPIおよびポリリジン(PLL)ホモポリマーの一級および/または二級アミノ基にアクリル酸メチルが導入され得る。次に、エステル基は、例えば、アミド化反応によってさらに誘導体化され得る。例えば、こうして、例えば、エチレンジアミン(EDA)とこのようなアミド化反応によって、新しく形成された分岐部の末端におけるアミノ基の付加がもたらされ得る。ホモポリマーに対する他

50

の修飾は、例えば「Handbook of Polymer Synthesis,」(Part A)、Kricheldorf (編)、New York、Marcel Dekker、1994年における「Poly(amines) and Poly(ammonium salts)」; および「Dendrimers and Other Dendritic Polymers」(Frechet & Tomalia (編)、John Wiley & Sons, Ltd.、2001年)に提示されている、公知の化学を使用して行うことができる。EDAの誘導体もまた使用することができ、これは、反応性EDA、置換EDA、または、例えば、ポリエチレンアミン、テトラメチルエチレンジアミンなどを含めた、ジエチレントリアミン、トリエチレントトラミン、テトラエチレンペンタミン、ペンタエチレンヘキサミンなどのポリエチレンアミンファミリーの他のメンバーを含む任意の分子実体を含む。例えば、エチレンジアミン(EDA)とのアミド化反応によってもやはり、新しく形成された分岐部の末端におけるポリマー電荷密度を改変することができる。本明細書において開示されている通り、このようなアミド化基(amidation group)を有するポリマーは、pH依存的な電荷の変化を有し、pH依存的にポリマー電荷密度の変化をもたらす得る。

10

20

30

40

50

【0075】

[0101] 一部の実施形態では、修飾は、ポリマーまたはその一部の疎水性に寄与する、または疎水性を高める部分を含むことができる。例えば、飽和もしくは不飽和な、線状、環式または分岐状であり得る1〜約22個の炭素を含む炭化水素鎖を含む脂肪族鎖、芳香族構造(例えば、縮合され得る1つまたは複数の芳香族環を含有する)またはそれらの組合せなどの疎水性官能基を修飾剤として使用し、本明細書において提示される化学を実施して、本明細書において教示したポリマーに付加させることができる。このような付加の際に、修飾PEI、PPI、PAMAMデンドリマーまたはPEIデンドリグラフトなどの修飾SBPを形成することができる。PAMAM修飾されたPPIデンドリマーの例を図3に示す。PPIおよびPEIなどのSBPの伸長として、得られる修飾SBPもまた、対称に分岐している。溶媒環境(すなわち、pHまたは極性)に応じて、表面官能基は異なる電荷および/または電荷密度および/または疎水性基を有することができる。次に、分子形状および表面官能基の位置(すなわち、表面官能基の折り重なり)を、それらの特性に基づいてさらに調整することができる。

【0076】

[0102] 本開示の別の実施形態では、修飾SBPは、例えば、ホモポリマー上の好適な部位との反応に適していることが知られている、様々な合成スキームのいずれかを使用して生成することができる。さらに、様々な試薬のいずれかを、選択した合成スキームにおいて使用し、ホモポリマー骨格への様々な修飾または付加のいずれかをもちたすことができる。したがって、例えば、上記のアミンへのマイケル付加反応の場合、例えばアルキル化段階において、例えば、1つまたは複数の結合において置換されていてもよい、脂肪族、芳香族であってもよい、環化されていてもよい、飽和であってもよい、もしくはそれらの組合せであってもよい、1〜約22個の炭素を含む飽和または不飽和な炭化水素などの炭化水素置換基を含むアクリレートなどの様々なアクリレート試薬のいずれかを使用して、様々な置換基のいずれかの付加が使用され得る。したがって、好適な反応剤としては、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸プロピル、アクリル酸ブチル、アクリル酸ペンチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸ヘプチル、アクリル酸オクチル、アクリル酸ノニル、アクリル酸デシル、アクリル酸ウンデシル、アクリル酸ドデシルなど、およびそれらの混合物が挙げられる。同様に、上に例示した例では、アミド化段階において、様々な任意のアミンが使用され得る。例えば、EDA、モノエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルキルアミン、アリルアミン、またはPEG、PEO、パーフルオロポリマー、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリジメチルシロキサン、ポリアクリレート、ポリメチルメタクリレートなどを含むものを含む任意のアミノ修飾ポリマー、およびそれらの混合物が使用され得る。

【0077】

[0103]このような合成戦略は、異なる化学組成を有する一層多い分岐部を導入することができる分子の対称な成長だけではなく、ポリマー構造の外部に複数の官能基を付加することも可能になる。前駆体ホモポリマーは、適切な分子量および官能基を有する所望のSBPが得られるまで、同じまたは異なる合成プロセスを使用して連続的に修飾され得る。さらに、このようなポリマーの疎水特性および親水特性、ならびに電荷密度は、ホモポリマーを構築するための適切なモノマーおよび好適な修飾反応を使用して、特定の用途のニーズに合わせて調整され得る。

【0078】

[0104]本開示の別の実施形態では、分岐的合成手順が使用される場合、ポリ(2-オキサゾリン)またはポリ(2-置換オキサゾリン)(例えば、ポリ(2-メチルオキサゾリン)、ポリ(2-エチルオキサゾリン)、ポリ(2-プロピルオキサゾリン)およびポリ(2-ブチルオキサゾリン)などを含む)、PEI、PEO/グリコール、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリホスフェート、ポリビニルアルコール(PVA)またはポリスチレンなどの対称スター分岐またはコム分岐ホモポリマーの鎖末端を、別の低分子またはポリマーによって修飾し、ホモポリマー鎖末端において、一級、二級または三級アミン、カルボキシレート、ヒドロキシル、脂肪族(例えば、炭化水素鎖)、芳香族、フルオロアルキル、アリール、PEG、PEO、アセテート、アミドおよび/またはエステル基を含む様々な官能基を生成することができる。代替的に、収束的合成手法が利用される場合、同じタイプの官能基を鎖末端に導入することができるよう、様々な開始剤を使用することもできる(「Dendritic Molecules」、Newkomeら(編)、VCH、Weinheim、1996年;「Dendrimers and Other Dendritic Polymers」、FrechetおよびTomalia(編)、John Wiley & Sons, Ltd.、2001年、およびJ. Macromol. Sci. Chem. A9巻(5号)、703~727頁(1975年))。

【0079】

[0105]非対称分岐ポリマー(ABP)のいくつかの例が、非対称分岐部と共に図4A~図4Bに概略的に図示されており、この場合、目的のホモポリマーの一部がコアを有しておらず、ホモポリマー全体にわたって鎖分岐部と末端分岐部の両方からなる非対称分岐連結部を示す。連結基は、多くの場合、外部および内部の両方に存在する。しかし、より大きな官能基(例えば、大きな疎水性基または親水性基)が使用される場合、それらの官能基は、多くの場合、例えば、恐らく立体効果のために、ABPの外部に優先的に、および恐らく必然的に結合され得る。したがって、このような表面修飾分岐ポリマー(MBP)は、非水溶性または難水溶性薬物の可溶化またはこれらとのナノ凝集体の形成に利用することができる。

【0080】

[0106]修飾ABPは、例えば、ポリリジン(例えば、分岐PLL)などの規則ABP、PEI(Aldrich、PolysciencesまたはBASFから商標名Lupasol(登録商標)で市販されている)などのランダムABP、またはポリオキサゾリン上の官能基を化学的に連結させることによって得ることができ、これは、Litt(J. Macromol. Sci. Chem. A9巻(5号)、703~727頁(1975年))の手順に準拠して調製され得る。他のABPは、以下に限定されないが、ポリアクリルアミド、ポリホスフェート、PVP、PVAなどを含むことができる。ランダム非対称分岐PEIは、アジリジン(エチレンイミン)およびアゼチジン(プロピレンイミン)などの環歪み環式イミンモノマーを、開始剤としてルイス酸またはブレンステッド酸を用いる陽イオン性開環重合により主に生成することができる(Dernierら、「Ethylenediamine and Other Aziridines」、Academic Press、New York、(1969年);およびPELL、J. Chem. Soc. 71巻(1959年))。方法の多くは、実質的にワンポット工程となるので、多量のランダムABPを容易に生成することができる。

【0081】

10

20

30

40

50

[0107] A B P を作製するための合成法は、マクロ分子内に様々な分岐連結部が生じることが多い。言い換えると、末端分岐連結部と鎖分岐連結部の混合物が、分子構造全体に分布する。ランダム A B P の分岐密度は一層低くなり得、その分子構造は、デンドリマーおよびデンドリグラフトと比較すると、より開放的になり得る。分岐部パターンはランダムであるが、一級、二級および三級アミン基の平均比は、D i c k ら、J . M a c r o m o l . S c i . C h e m . 、A 4 巻 (6 号) 、1 3 0 1 ~ 1 3 1 4 頁 (1 9 7 0 年) および L u k o v k i n 、E u r . P o l y m . J . 9 巻、5 5 9 頁 (1 9 7 3 年) によって記載されている通り、約 1 : 2 : 1 の比で比較的一定し得る。一例では、本明細書において開示されているポリマーは、約 1 : 2 : 1 の一級、二級および三級アミン基の比を含むことができる。

10

[0082]

[0108] 分岐連結部の存在により、非対称分岐 P E I などのランダム A B P は、可能な球形、楕円形または類似の立体構造を有するマクロ分子の形成が可能となる。球状構造内部には、マクロ分子の内部における不完全な分岐連結部から形成された様々なサイズのポケットが存在する。ランダム A B P のポケットは、内部ポケットが常に分子の中心コアの周囲に位置するデンドリマーおよびデンドリグラフトとは異なり、分子全体に不均一に広がっている。その結果、ランダム A B P は、様々な分子とさらに反応し、こうして、新しいマクロ分子構造体、すなわち目的の修飾ランダム A B P を形成することができる、外部官能基と不均一に分布した内部官能基の両方を有する。

[0083]

20

[0109] 規則 A B P の官能基はまた、コアを有するが、外部および内部の両方に分布することもでき、これはランダム A B P と非常に類似している。そのようなホモポリマーの 1 つは P L L であり、各々の全体が参照により組み込まれる、米国特許第 4 , 2 8 9 , 8 7 2 号、同第 4 , 3 6 0 , 6 4 6 号および同第 4 , 4 1 0 , 6 8 8 号に記載されている通りに作製することができる。このようなホモポリマーはまた、本明細書において教示されている通り、および当分野で公知の通り、ランダム A B P の場合と同様の方法で修飾され得る。

[0084]

[0110] 本開示の実施形態では、A B P (例えば、非対称ランダム分岐 P E I または非対称規則分岐 P L L のいずれか) は、例えばマイケル付加、すなわちポリマー (例えば、P E I および P L L ホモポリマー) のアミンへのアクリル酸エステルの付加によって、異なる種類の一級アミン基および／または二級アミン基により修飾される。次に、エステル基は、例えばアミド化反応によってさらに誘導体化され得る。例えば、したがって、例えば、E D A とのこのようなアミド化反応により、新しく形成された分岐部の末端においてアミノ基の付加をもたらすことができる。ポリマーに対する他の修飾は、例えば、前述の「P o l y (a m i n e s) a n d P o l y (a m m o n i u m s a l t s) 」において提示されている、既知の化学を使用してなされ得る。このような付加の際に、修飾 P E I または P L L ホモポリマーなどの修飾 A B P が形成される。P E I および P L L などの A B P の伸長として、得られた修飾 A B P もまた、非対称的に分岐している。溶媒環境 (つまり、p H または極性) に応じて、表面官能基は異なる電荷および電荷密度を有することができる。次に、分子形状および官能基の位置 (すなわち、表面官能基の折り重なり) は、それらの特性に基づいてさらに調整され得る。

30

40

[0085]

[0111] 別の実施形態では、修飾 A B P は、例えばホモポリマー上の好適な部位との反応に適することが知られている様々な合成スキームのいずれかを使用して生成することができる。さらに、選択した合成スキームにおいて様々な試薬のいずれかを使用して、ポリマー骨格に様々な修飾または付加のいずれかを生じさせることができる。したがって、例えば、上記のアミンへのマイケル付加反応の場合、本明細書のこれまでに提示した通り、アルキル化段階に、例えばアクリレートを用いて、様々な置換基のいずれかの付加を使用することができ、このアクリレートは、1 個の炭素 ~ 約 2 2 個の炭素を含むものなどの飽

50

和または不飽和な炭化水素を含むことができ、この炭化水素は、脂肪族であってもよく、分岐、飽和していてもよく、芳香族であってもよく、環化していてもよく、またはそれらの組合せであってもよい。炭化水素は、一例では2～22個の炭素、別の例では4～22個の炭素、さらに別の例では6～22個の炭素、さらに別の例では7～22個の炭素、さらに別の例では8～22個の炭素、さらに別の例では10～22個の炭素、さらに別の例では12～22個の炭素、さらに別の例では14～22個の炭素、さらに別の例では16～22個の炭素、さらなる例では18～22個の炭素、さらにさらなる例では20～22個の炭素を有することができる。特定の一例では、第1の末端基は、 $(CH_3(CH_2)_{17})$ -基などの18個の炭素を含むことができる。好適な反応剤としては、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸プロピル、アクリル酸ブチル、アクリル酸ペンチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸ヘプチル、アクリル酸オクチル、アクリル酸ノニル、アクリル酸デシル、アクリル酸ウンデシル、アクリル酸ドデシルなど、およびそれらの混合物が挙げられる。同様に、上に例示した例では、本明細書において提供されている方法、および当分野で公知の方法において、アミド化段階に、様々な任意のアミンが使用され得る。例えば、EDA、モノエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルキルアミン、アリルアミン、またはPEG、パーフルオロポリマー、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリジメチルシロキサン、ポリアクリレート、ポリメチルメタクリレートなどを含む任意のアミノ修飾ポリマー、およびそれらの混合物が使用され得る。さらに、脂肪族(例えば、 C_1 ～約 C_{22} までの炭化水素)基、芳香族基、ポリエチレンポリマー、ポリスチレンポリマー、パーフルオロポリマー、ポリジメチルシロキサン、ポリアクリレート、ポリメチルメタクリレートを含む疎水性基、ならびにOH基を含む親水性基、PEOX、PEG、PEOなどの親水性ポリマーの修飾ABPへの連結は、例えば、エポキシ反応、アミド化反応、マレイミド、アルデヒド/ケトン-アミン/ヒドラジドカップリング反応、ヨード/ヨードアセチル-SHカップリング反応、ヒドロキシルアミン-アルデヒド/ケトンカップリング反応などと反応させた-SHまたは-NH₂基の使用を含むマイケル付加反応を使用することによって達成され得る。このような合成戦略により、より多数のポケットが導入される分子の非対称成長だけではなく、構造の内部および外部の両方に複数の官能基を付加することも可能となる。ホモポリマーは、適切な分子量および官能基を有する所望のABPが得られるまで、同じまたは異なる合成法を使用してさらに修飾され得る。さらに、このようなホモポリマーの疎水および親水特性、ならびに電荷密度は、ホモポリマーを構築するための適切なモノマーおよび好適な修飾反応を使用して、特定の用途のニーズに合わせて調整され得る。修飾ABPの例を図5に示す。修飾された超分岐PEIが、図6Aに示されている。

10

20

30

40

50

【0086】

【0112】本開示の別の実施形態では、POXなどのランダムABPの焦点(収束的合成の間に様々な反応性鎖末端から合流)を別の低分子と終端または反応させて、ホモポリマー鎖末端に、一級、二級または三級アミン、カルボキシレート、ヒドロキシル、アルキル、フルオロアルキル、アリール、PEG、アセテート、アミドおよび/またはエステル基を含む様々な官能基を生成することができる。代替的に、様々な開始剤も利用され得、その結果、収束的合成の間に重合が始まる表面基に、同じタイプの官能基がやはり導入され得る(J. Macromol. Sci. Chem. A 9巻(5号)、703～727頁(1975年))。

【0087】

【0113】分岐ポリマーの焦点に一級アミン基をするアルキル表面修飾されたランダム分岐ポリ(2-エチルオキサゾリン)は、上記のLittおよびWarakomskiの手順を使用して調製され得る。例えば、 $CH_3(CH_2)_{17}Br$ は、陽イオン性開環過程による2-エチルオキサゾリン重合の開始剤として利用し、ランダム分岐ポリマーを生成し、続いてN-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジン(N-Boc-ピペラジン)またはEDAでクエンチすることができる。大過剰のEDAを用いて停止させることにより、疎水的に修飾された分岐ポリ(2-エチルオキサゾリン)ポリマーを、焦点にお

いて一級アミン基で官能化することが可能となる（図 6 B）。代替的に、疎水的に修飾された N - B o c - ピペラジン末端分岐ポリ（2 - エチルオキサゾリン）ポリマーを脱保護して、焦点に遊離アミノ基を生成することもできる。一部の場合、ポリマーは、収束的合成中に、2 つ以上の反応性鎖末端が合流したポリマーの焦点に、一級、二級または三級アミン、カルボキシレート、ヒドロキシル、アルキル、フルオロアルキル、アリール、P E G、アセテート、アミドまたはエステル基で官能化された修飾分岐ポリ（2 - エチルオキサゾリン）を含むことができる。

【0088】

【0114】一部の場合、アルキル表面修飾ランダム分岐ポリ（2 - エチルオキサゾリン）は、分岐ポリマーの焦点にヒドロキシル基を有することができる。例えば、ポリマーの焦点は、水（例えば $1\text{ N } \text{Na}_2\text{CO}_3$ を、例えば含む）に溶解すると、例えば、ヒドロキシル基に加水分解され得る。

10

【0089】

【0115】一部の場合、本明細書において言及されているポリマーの焦点は、親水性部分により修飾された第 2 の末端基を含むことができる。

【0116】疎水的に修飾された分岐ポリ（2 - オキサゾリン）ホモポリマーに一級アミン基を導入すると、薬物の溶解性が向上し、生物活性剤誘導ナノ凝集体（図 7 A ~ 図 7 B、図 8、図 9 A ~ 図 9 B に示すものなど）が生成するが、一級アミン基によって、抗体、その抗原結合性部分、抗原、または結合対のメンバーなどの様々な標的指向性基を、疎水修飾分岐ポリ（2 - オキサゾリン）ポリマーなどに結合することも可能となる（図 10 A ~ 図 10 B）。これは、ポリマーとラパマイシンなどの生物活性剤を混合する前に特に有用となり得る。このような標的指向性基およびそれに対する修飾物を含むこのようなナノ凝集体またはナノ粒子は、ラパマイシンなどの生物活性剤を含むナノ凝集体に対して標的化能力をもたらし、生物活性剤を所望の処置部位に優先的にまたはもっぱら放出することを可能にすることができる。上記の通り、ポリマーを使用してラパマイシンと混合し、本開示の医薬組成物を生成する場合、第 2 の末端基の 1 % から 100 % の範囲で一級アミンを含まないポリマーを有することが好ましい。

20

【0090】

【0117】本明細書に開示されている通り、疎水的に修飾されたホモポリマー（S B P、A B P またはそれらの組合せを含む）などの修飾分岐ポリマー（M B P）を使用して、非水溶性ラパマイシンを可溶化するための封入ポリマーまたはナノカプセルを生成することができる。有機溶媒環境では、親水性または両親媒性内部は、ポリ（2 - オキサゾリン）、ポリ（2 - 置換オキサゾリン）（ポリ（2 - 置換オキサゾリン）は、ポリ（2 - メチルオキサゾリン）、ポリ（2 - エチルオキサゾリン）、ポリ（2 - プロピルオキサゾリン）、ポリ（イソプロピルオキサゾリン）（P i P O X）またはそれらの組合せを含むことができる）、P E G、P E O、ポリホスホネートなどとなることができる。疎水性外部は、脂肪族炭化水素（ $\text{C}_1 \sim \text{約 } \text{C}_{22}$ など）、芳香族炭化水素、ポリエチレンポリマー、ポリスチレンポリマー、パーフルオロポリマー、ポリジメチルシロキサン、ポリアクリレート、ポリメチルメタクリレートなどを含むことができる。水性環境では、反対のことが当てはまる。水性環境における薬物誘導ナノ凝集体では、ラパマイシンなどの薬物分子または他の非水溶性生物活性剤は、M B P の疎水性基 / ドメインと結合することができる（図 9 A ~ 図 9 B）。分岐密度（例えば、スターおよびコムホモポリマーなどの低次世代から、デンドリマーおよびデンドリグラフトの高次世代まで）、および分岐ホモポリマーの疎水性表面基範囲率の量（例えば、0 % から 100 % の範囲率）は、ホモポリマーの溶解度に顕著に影響を及ぼし、その結果、ラパマイシンを溶解または吸着 / 吸収する能力にも影響を及ぼし得る。例えば、分岐密度の向上および疎水性基範囲率の量の増加により、ホモポリマーは、例えば、ラパマイシンとの適合性が一層高まる。

30

40

【0091】

【0118】さらなる例では、重量基準で約 0 . 1 ~ 約 30 % またはそれより高い表面疎水性構成成分を有する A B P および S B P は、ラパマイシンなどの難水溶性もしくは非水溶

50

性化合物を溶解または分散させるのに有効である。さらに、利用される分岐ホモポリマー、例えば、 POX 、 $PMOX$ 、 $PEOX$ 、 $PPOX$ 、 PEO/PEG 、ポリアクリルアミド、ポリホスフェート、 PVP および PVA は、水と様々な有機溶媒の両方に可溶性であり、これによって、例えばラパマイシン含有ナノ粒子またはナノ凝集体の形成が容易になる。他の有機溶媒を使用するまたは使用しないで、水溶液中での良好な水溶解度と良好な疎水性薬物の混和性により、このようなホモポリマーは、難水溶性生物活性剤の溶解度を高めるのに有用となる。例えば、目的のホモポリマーは、製剤化工程、処理時間、および現在、医薬品産業において使用されている複雑かつ高価な装置を使用する必要性を低減することにより、製造プロセスを簡素化し、生産コストを削減する。追加の分岐密度が必要な場合、 SBP または ABP を、本明細書に記載されている追加の基により最初に修飾し、次に、例えば、ラパマイシンの溶解度を高めるためにさらなる疎水性官能基と例えば結合させることができる。

10

【0092】

【0119】一例では、ポリマーは、水不溶性のラパマイシンなどの生物活性剤を封入して水溶性ナノ凝集体を形成するために、有効な分岐密度、ポリマー表面における疎水性基の量、またはそれらの組合せを有するように構成される。有効な分岐密度、ポリマー表面における疎水性基の量、またはそれらの組合せは、上およびこれ以降に記載されている通りに修飾され得る。

【0093】

【0120】一例では、ポリマーは、 $PEOX$ ポリマーを含む POX ポリマーに結合されて、さらに EDA によって修飾された、脂肪族（例えば、 C_1 ～約 C_{22} までの炭化水素）基、芳香族基、ポリエチレンポリマー、ポリスチレンポリマー、パーフルオロポリマー、ポリジメチルシロキサン、ポリアクリレート、ポリメチルメタクリレートを含む疎水性基を有することができる。 POX ポリマーは、単一のモノマーを含む繰り返し単位または各繰り返し単位に2つ以上のモノマーを含む繰り返し単位から重合されたホモポリマーであり得る。

20

【0094】

【0121】一部の場合、ポリマーは、非対称分岐ポリマー（ ABP ）、または本明細書において開示されている比で開始剤およびモノマーから形成された非対称分岐 $PEOX$ などの樹状非対称分岐ポリマーを含むことができる。一部の場合、ポリマーは、本明細書において開示されている疎水性部分などの1つまたは複数の第1の末端基と、図6Bに例示されている連鎖移動重合収束的合成により反応性線状 $PEOX$ ポリマーを重合することによって形成される修飾ランダム分岐 $PEOX$ などの分岐ポリマーの焦点に位置する1つの第2の末端基とを有するランダム分岐ポリ（2-エチルオキサゾリン）を含むことができる。

30

【0095】

【0122】一部の場合、ポリマーは、異なる第1の末端基および異なる第2の末端基を有することができる。一部の例が図6Cに示されている：第2の末端基として $-OH$ を有するポリマー（1）～ポリマー（4）、および第2の末端基として $-NH_2$ を有するポリマー（5）～ポリマー（8）、第1の末端基として H を有するポリマー（1）およびポリマー（5）、第1の末端基として $-CH_3$ を有するポリマー（2）およびポリマー（6）、第1の末端基として C_{12} を有するポリマー（3）およびポリマー（7）、ならびに第1の末端基として C_{18} を有するポリマー（4）およびポリマー（8）。ポリオキサゾリン（ POX ）ポリマーは、線状ポリマー、分岐ポリマー、または1つもしくは複数の線状部分および1つもしくは複数の分岐部分との組合せを有するポリマーであり得る。ポリオキサゾリン（ POX ）は、ポリ（2-メチルオキサゾリン）、ポリ（2-エチルオキサゾリン）、ポリ（2-プロピルオキサゾリン）、ポリ（イソプロピルオキサゾリン）（ $PiPOX$ ）またはそれらの組合せを含むことができる。特定の第1の末端基および第2の末端基が上に記載されているが、本明細書において開示されている他の第1および第2の基が好適となり得る。一部の場合、第2の末端基は、アミン、アミド、イミン、イミド、カル

40

50

ボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートまたはそれらの組合せによって修飾された基を含むことができる。第1の末端基および第2の末端基は、当業者に公知の方法およびプロセスに準拠して修飾され得る。必要な場合、当業者に公知の1種もしくは複数の試薬、リンカーまたは中間体を使用され得る。

【0096】

【0123】上記およびこれ以降に開示されている医薬組成物のいずれかにおいて、ポリオキサゾリンは、50：1～80：1の範囲の、モノマー対開始剤のモル比を含むことができる。

【0097】

【0124】本医薬組成物は、ABP、ABP、MBP（対称分岐PAMAMまたはPPIデンドリマーなど）、ポリエーテルデンドリマー、ポリエステルデンドリマー、コム分岐／スター分岐ポリマー（PEO、PEG、PMOXまたはPEOXを含むものなど）、ポリスチレン、およびコム分岐デンドリグラフト（PEOX、PMOX、PEI、ポリリジン（例えば、分岐PLL）、ポリアクリルアミド、ポリホスフェート、PVP、PVAまたはそれらの組合せを含むものなど）から選択される追加のポリマーを含むことができる。ランダム非対称分岐PEIは、アジリジン（エチレンイミン）およびアゼチジン（プロピレンイミン）またはそれらの組合せなどの環歪み環式イミンモノマーの陽イオン性開環重合によって主に生成され得る。追加のポリマーが、本明細書において開示されているナノ凝集体と単に混合され得る。一例では、ナノ凝集体が形成された後に、1つまたは複数の追加のポリマーがナノ凝集体と混合され得る。

【0098】

【0125】本開示全体にわたり本明細書において開示されている医薬組成物、プロセス、方法および使用に好適な用語「生物活性剤」は、本明細書において開示されている、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの修飾物および／もしくは誘導体またはそれらの組合せであり得る物質を指す。生物活性剤は、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの修飾物および／もしくは誘導体またはそれらの組合せを含むことができ、少なくとも1種の薬物は難水溶性または非水溶性である。目的の薬物は、特に薬物が、非水溶性または難水溶性の形態で、生体利用率の改善、より低い毒性、良好な薬物動態、またはそれらの組合せなどの特性が改善される場合に、低分子、分子が非水溶性もしくは難水溶性になるように修飾されたその塩とすることができるか、または非水溶性もしくは難水溶性になるように修飾された生物分子とすることができる。好適な例は、難水溶性もしくは非水溶性の薬物、または特性を改善するために非水溶性もしくは難水溶性になるよう修飾され得る薬物を含むことができる。生物活性剤は、成長剤；AIDS補助剤；依存または離脱を処置するための薬剤などのアルコール乱用調製物；アルツハイマー病処置剤；筋萎縮性側索硬化症処置剤；鎮痛薬；麻酔剤；抗けいれん薬；抗糖尿病剤；解毒薬；抗線維化治療剤；抗ヒスタミン薬；抗感染症剤（抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、殺アメーバ剤、駆虫薬、抗マラリア薬、抗らい菌薬など）；抗新生物剤（antineoplastic agents）；抗パーキンソン病剤；抗リウマチ剤；食欲刺激薬；生物学的応答調節剤；生物製剤；血液改変剤（凝固防止剤、コロニー刺激因子、止血薬、血漿増量薬、トロニン阻害剤など）；骨代謝調節因子；心筋保護剤；心血管治療剤（アドレナリン遮断薬、アドレナリン刺激薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、抗不整脈薬、高脂血症剤、カルシウムチャネル遮断薬、利尿薬、昇圧剤など）；中枢神経系（CNS）刺激薬；コリンエステラーゼ阻害剤；避妊薬；妊娠処置剤；排卵刺激因子；嚢胞性線維症管理剤；解毒剤；診断薬；栄養補助食品；ドーパミン受容体アゴニスト；子宮内膜症管理剤；酵素；勃起機能不全処置剤；足ケア製品；胃腸管（GI）処置剤（制酸薬、下痢止め薬、制吐薬、整腸剤（antiflatulant）、腸管洗浄剤、消化酵素、ヒスタミン受容体アゴニスト、緩下剤、プロトンポンプ阻害剤、プロスタグランジンなど）；ゴーシェ病処置剤；痛風処置剤；ホメオ

10

20

30

40

50

パシーレメディ；皮膚処置剤；ビタミン；栄養素；ホルモン；過カルシウム血症管理処置剤；低カルシウム血症管理処置剤；免疫調節剤；免疫抑制剤；レボカルニチン欠乏処置剤；肥満細胞安定化剤；片頭痛処置剤、乗り物酔い処置製品（ベナドリルおよびフェネルガンなど）；充血除去薬；抗ヒスタミン薬；鎮咳剤；多発性硬化症処置剤；筋弛緩薬；鼻内処置剤（抗炎症剤など）；禁煙補助薬；食欲抑制薬；ヌクレオシドアナログ；肥満管理剤；眼科用調製物（抗生物質、抗緑内障剤、人工涙液、滑沢剤など）；性助剤；骨粗鬆症処置剤；耳内調製物（抗感染症薬および耳垢除去薬など）；ミネラル；子宮収縮促進剤；副交感神経遮断薬；副交感神経興奮薬；動脈管開存剤；リン酸塩結合剤；ポルフィリン症剤；プロスタグランジン；精神治療剤；X線不透過性剤；呼吸器剤（抗炎症剤、鎮咳薬、気管支拡張剤、充血除去薬、去痰薬、ロイコトリエンアンタゴニスト、界面活性剤など）；代用塩；鎮静薬；催眠薬；皮膚および粘膜処置剤（ざ瘡処置薬など）；肛門直腸処置剤（痔処置薬および浣腸など）；制汗剤；鎮痒剤；抗乾癬剤；抗脂漏剤；火傷処置剤；クレンジング剤；脱色剤；エモリエント剤；育毛抑制剤；育毛刺激剤；角質溶解薬；髪の問題処置剤；口および咽喉の問題の処置剤；光増感剤；疣贅処置剤；創傷ケア処置剤またはそれらの組合せを含むことができる。生物活性剤はまた、デオドラント；トウレット症候群の薬剤；振戦処置薬；尿路剤（酸性化剤、アルカリ化剤など）；抗けいれん剤；良性前立腺過形成処置剤；シュウ酸カルシウム結石予防薬；遺尿症管理剤；腔用調製物（抗感染症薬、ホルモンなど）；血管拡張薬；めまい処置剤、ウィルソン病処置薬などの店頭医薬および製品を含むことができる。

10

20

【0099】

[0126]生物活性剤のさらなる例は、例えば、官能基、修飾などを除去するように修飾されて、難水溶性もしくは非水溶性の生物活性剤の非修飾形態または他の形態を生じることができる、塩、イオン化形態または親水性形態として修飾され得る薬物の形態を含むことができる。2種以上の生物活性剤が医薬組成物に含まれる場合、少なくとも1種の生物活性剤は、非水溶性または難水溶性になるように修飾され得るか、または修飾されている。このような生物活性剤の例は、鎮痛薬／解熱剤（例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセンナトリウム、ブプレノルフィン塩酸塩、プロポキシフェン塩酸塩、プロポキシフェンナプシル酸塩、メペリジン塩酸塩、ヒドロモルホン塩酸塩、硫酸モルフィン、オキシコドン塩酸塩、コデインリン酸塩、ジヒドロコデイン酒石酸水素塩、ペンタゾシン塩酸塩、ヒドロコドン酒石酸水素塩、レボルファノール酒石酸塩、ジフルニサル、サリチル酸トロラミン、ナルブフィン塩酸塩、メフェナム酸、ブトルファノール酒石酸塩、コリンサリチル酸塩、ブタルビタール、フェニルトロキサミンクエン酸塩、ジフェンヒドラミンクエン酸塩、メトトリメプラジン、シンナムエドリン塩酸塩、メプロバメートなど）；麻酔剤（例えば、シクロプロパン、エンフルラン、ハロタン、イソフルラン、メトキシフルラン、一酸化二窒素、プロポフォルなど）；抗喘息薬（例えば、アゼラスチン、ケトチフェン、トラキサノクス、アムレキサノックス、クロモリン、イブジラスト、モンテルカスト、ネドクロミル、オキサトミド、ランルカスト、セラトロダスト、スプラタストシル酸塩、チアラミド、ザフィルルカスト、ジレウトン、ベクロメタゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、フルニゾリド、トリアムシノロンアセトニドなど）；抗生物質（例えば、ネオマイシン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、セファロスポリン、アンピシリン、ペニシリン、テトラサイクリンなど）；キノロン、フルオロキノロン、抗うつ剤（例えば、ネフォパム、オキシペルチン、ドキシペリン塩酸塩、アモキサピン、トラゾドン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩、マプロチリン塩酸塩、フェネルジン硫酸塩、デシプラミン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、トラニルシプロミン硫酸塩、フロキセチン塩酸塩、ドキシペリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、イミプラミンパモ酸塩、ノルトリプチリン、アミトリプチリン塩酸塩、イソカルボキサジド、トリミプラミンマレイン酸塩、プロトリプチリン塩酸塩など）；抗糖尿病薬（例えば、ビッグアニド、ホルモン、スルホニルウレア誘導体など）；抗真菌剤（例えば、グリセオフルビン、ケトコナゾール、アムホテリシンB、ナイスタチン、カンジシジンなど）；血圧降下剤（例えば、プロパノロール、プロパフェノン、オキシプレノロール、ニフェジピン、レセルピン、

30

40

50

トリメタファンカンシル酸塩、フェノキシベンザアミン塩酸塩、パルギリン塩酸塩、デセルピジン、ジアゾキシド、グアネチジン—硫酸塩、ミノキシジル、レシナミン、ニトロプルシドナトリウム、インドジャボク (*rauwolfia serpentina*)、アルサーオキシロン、フェントラミンメシル酸塩、レセルピンなど)；抗炎症剤(例えば、インドメタシン、ナプロキセン、イブプロフェン、ラミフェナゾン、ピロキシカムなどの非ステロイド系化合物およびコルチゾン、デキサメタゾン、フルアザコルト、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾンなどのステロイド系化合物)；抗新生物剤(例えば、アドリアマイシン、シクロホスファミド、アクチノマイシン、ブレオマイシン、ダウノルビシン、ドキシルビシン、エピルビシン、ゲムシタビン、マイトマイシン、メトトレキセート、フルオロウラシル、カルボプラチン、カルムスチン (β -クロロ-ニトロソ尿素 (BCNU) 化合物)、メチル-1-(β -クロロエチル-シクロヘキシル)-1-ニトロソ尿素 (CCNU)、シスプラチン、エトポシド、インターフェロン、カンプトテシンおよびその誘導体、フェネステリン、タキソールおよびその誘導体、タキソテルおよびその誘導体、ビンブラスチン、ビンクリスチン、タモキシフェン、エトポシド、ピボスルファンなど)；抗不安剤(例えば、ロラゼパム、ブスピロン塩酸塩、プラゼパム、クロルジアゼポキシド塩酸塩、オキサゼパム、クロラゼプ酸二カリウム、ジアゼパム、ヒドロキシジンパモ酸塩、ヒドロキシジン塩酸塩、アルプラゾラム、ドロペリドール、ハラゼパム、クロルメザノン、ダントロレンなど)；免疫抑制剤(例えば、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン、FK506 (タクロリムス)、ラパマイシン (シロリムス) など)；抗片頭痛剤(例えば、エルゴタミン酒石酸塩、プロパノロール塩酸塩、イソメテプテンムチン酸塩、ジクロラルフェナゾンなど)；鎮静薬／催眠薬(例えば、バルビツレート(例えば、ペントバルビタール、ペントバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウムなど)またはベンゾジアゼパイン(例えば、フルアゼパム塩酸塩、トリアゾラム、テマゼパム (toma z e p a r m)、ミダゾラム塩酸塩など))；抗狭心症剤(例えば、ベータアドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬(例えば、ニフェジピン、ジルチアゼム塩酸塩など)および硝酸塩(例えば、ニトログリセリン、二硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリトール、四硝酸エリスリチルなど))；抗精神病剤(例えば、ハロペリドール、ロキサピンコハク酸塩、ロキサピン塩酸塩、チオリダジン、チオリダジン塩酸塩、チオチキセン、フルフェナジン塩酸塩、フルフェナジンデカン酸塩、フルフェナジンエナント酸塩、トリフルオペラジン塩酸塩、クロルプロマジン塩酸塩、ペルフェナジン、クエン酸リチウム、プロクロルペラジンなど)；抗躁剤(例えば、炭酸リチウム)；抗不整脈薬(例えば、ブレチリウムトシル酸塩、エスモロール塩酸塩、ベラパミル塩酸塩、アミオダロン、エンカミド塩酸塩、ジゴキシン、ジギトキシン、メキシレチン塩酸塩、ジソピラミドリン酸塩、プロカインアミド塩酸塩、キニジン硫酸塩、キニジングルコン酸塩、キニジンポリガラクトロン酸塩、フレカミド酢酸塩、トカミド塩酸塩、リドカイン塩酸塩など)；抗関節炎剤(例えば、フェニルブタゾン、スリンダク、ペニシラミン、サルサレート、ピロキシカム、アザチオプリン、インドメタシン、メクロフェナメートナトリウム、金チオリンゴ酸ナトリウム、ケトプロフェン、オーラノフィン、アウロチオグルコース、トルメチンナトリウムなど)；抗痛風剤(例えば、コルヒチン、アロプリノールなど)；凝固防止剤(例えば、ヘパリン、ヘパリンナトリウム、ワルファリンナトリウムなど)；血栓溶解剤(例えば、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、アルテプラゼ (a l t o p l a s e) など)；抗線維素溶解剤(例えば、アミノカプロン酸)；血行動態学的薬剤(例えば、ペントキシフィリン)；血小板抑制剤(例えば、アスピリン、エンピリン、アスクリブチンなど)；抗けいれん薬(例えば、バルプロ酸、ニバルプロ酸ナトリウム、フェニトイン (p h e n y l o i n)、フェニロインナトリウム、クロナゼパム、プリミドン、フェノバルビタール (p h e n o b a r b i t o l)、フェノバルビタールナトリウム、カルバマアゼピン、アモバルビタールナトリウム、メトスクシミド、メタルビタール、メフォバルビタール、メフェニトイン (m e p h e n y l o i n)、フェンスクシミド、パラメタジオン、エトトイン、フェナセミド、セコバルビタールナトリウム (s e c o b a r b i t o l s o d i u m)、クロラゼプ酸二カリウム、トリメタジオンなど

10

20

30

40

50

) ; 抗パーキンソン剤 (例えば、エトスクシミドなど) ; 抗ヒスタミン薬／鎮痒薬 (例えば、ヒドロキシジン塩酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩、ブロムフェニラミンマレイン酸塩、シプロヘプタジン塩酸塩、テルフェナジン、クレマスチンフマル酸塩、トリプロロリジン塩酸塩、カルビノキサミンマレイン酸塩、ジフェニルピラリン塩酸塩、フェニダミン酒石酸塩、アザタジンマレイン酸塩、トリペレナミン塩酸塩、デクスクロルフェニラミンマレイン酸塩、メトジラジン塩酸塩、トリムプラジン酒石酸塩など) ; カルシウム調節に有用な薬剤 (例えば、カルシトニン、副甲状腺ホルモンなど) ; 抗菌剤 (例えば、アミカシン硫酸塩、アズトレオナム、クロラムフェニコール、クロラムフェニコールパルミチン酸塩、クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム、シプロフロキサシン塩酸塩、クリンダマイシン塩酸塩、クリンダマイシンパルミチン酸塩、クリンダマイシンリン酸塩、メトロニダゾール、メトロニダゾール塩酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、リンコマイシン塩酸塩、トブラマイシン硫酸塩、バンコマイシン塩酸塩、ポリミキシンB硫酸塩、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、コリスチン硫酸塩など) ; 抗ウイルス剤 (例えば、インターフェロン γ 、ジドブジン、アマンタジン塩酸塩、リバビリン、アシクロビルなど) ; 抗細菌薬 (例えば、セファロスポリン (例えば、セファゾリンナトリウム、セフラジン、セファクロル、セファピリンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、セフォタニニナトリウム、セフトキシムアゾチル (ceftioxiame azotil)、セフォタキシムナトリウム、セファドロキシルー水和物、セフタジジム、セファレキシン、セファロチンナトリウム、セファレキシン塩酸塩一水和物、セファマンドールナファ酸塩、セフォキシチンナトリウム、セフォニシドナトリウム、セフォラニド、セフトリアキソンナトリウム、セフタジジム、セファドロキシル、セフラジン、セフロキシムナトリウムなど)、ペニシリン (例えば、アンピシリン、アモキシシリン、ペニシリンGベンザチン、シクラシリン、アンピシリンナトリウム、ペニシリンG K、ペニシリンV K、ピペラシリンナトリウム、オキサシリンナトリウム、バカンピシリン塩酸塩、クロキサシリンナトリウム、チカルシリン二ナトリウム、アズロシリンナトリウム、カルペニシリンインドニルナトリウム、ペニシリンGプロカイン、メチシリンナトリウム、ナフシリンナトリウムなど)、エリトロマイシン (例えば、エリトロマイシンエチルコハク酸塩、エリトロマイシン、エリトロマイシンエステル、エリトロマイシンラクトビオン酸塩、エリトロマイシンステアリン酸塩、エリトロマイシンエチルコハク酸塩など)、テトラサイクリン (例えば、テトラサイクリン塩酸塩、ドキシサイクリンハイクレート、ミノサイクリン塩酸塩など) など) ; 抗感染症薬 (例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、GM-CSF) ; 気管支拡張剤 (例えば、交感神経様作用薬 (例えば、エピネフリン塩酸塩、メタプロテレノール硫酸塩、テルブタリン硫酸塩、イソエタリン、イソエタリンメシル酸塩、イソエタリン塩酸塩、アルブテロール硫酸塩、アルブテロール、ビトルテロール、メシレートイソプロテレノール塩酸塩 (mesylate isoproterenol hydrochloride)、テルブタリン硫酸塩、エピネフリン酒石酸水素塩、メタプロテレノール硫酸塩、エピネフリン、エピネフリン酒石酸水素塩) ; 抗コリン作動剤 (例えば、臭化イプラトロピウム) ; キサンチン (例えば、アミノフィリン、ジフィリン、メタプロテレノール硫酸塩、アミノフィリン) ; 肥満細胞安定化剤 (例えば、クロモリンナトリウム) ; 吸入コルチコステロイド (例えば、フルニゾリド、ベクロメタゾンジプロピオン酸塩一水和物など)、サルブタモール、ベクロメタゾンニプロピオン酸塩 (BDP)、臭化イプラトロピウム、ブデソニド、ケトチフェン、サルメテロールキシナホ酸塩 (salmeterol, xinafoate)、テルブタリン硫酸塩、トリアムシノロン、テオフィリン、ネドクロミルナトリウム、メタプロテレノール硫酸塩、アルブテロール、フルニゾリドなど) ; ホルモン (例えば、アンドロゲン (例えば、ダナゾール、テストステロンシピオネート、フルオキシメステロン、エチルテストステロン (ethyltestosterone)、エナント酸テストステロン、メチルテストステロン、フルオキシメステロン、テストステロンシピオネートなど) ; エストロゲン (例えば、エストラジオール、エストロピペート、コンジ

10

20

30

40

50

ュゲートされたエストロゲンなど)、プロゲステロン(例えば、メトキシプロゲステロン酢酸塩、ノルエチンドロン酢酸塩など)、コルチコステロイド(例えば、トリアムシノロン、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸デキサメタゾン、プレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾロン懸濁液、トリアムシノロンアセトニド、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、トリアムシノロンヘキサアセトニド(triamcinolone hexacetonide)、ヒドロコルチゾン、シピオン酸ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸フルオロコルチゾン、酢酸パラメサゾン、テブト酸プレドニゾロン(prednisolone tebutate)、酢酸プレドニゾロン、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムなど)、甲状腺ホルモン(例えば、レボチロキシナトリウム); など; 血糖降下剤(例えば、ヒトインスリン、精製ウシインスリン、精製ブタインスリン、グリブリド、クロルプロパミド、グリピジド、トルブタミド、トラザミドなど); 脂質低下剤(例えば、クロフィブレート、デキストロチロキシナトリウム、プロブコール、ロバスタチン、ナイアシンなど); タンパク質(例えば、DNアーゼ、アルギナーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、リパーゼなど); 核酸(例えば、治療的に有用な任意のタンパク質をコードするセンスまたはアンチセンス核酸(本明細書に記載されているタンパク質のいずれかを含む)など); 赤血球生成に有用な薬剤(例えば、エリスロポエチン); 抗潰瘍剤または抗逆流剤(例えば、ファモチジン、シメチジン、ラニチジン塩酸塩など); 制吐剤または制吐薬(例えば、メクリジン塩酸塩、ナビロン、プロクロラペラジン、ジメンヒドリナート、プロメタジン塩酸塩、チエチルペラジン、スコポラミンなど); 油溶性ビタミン(例えば、ビタミンA、D、E、Kなど); ミトタン、ビスアジン(visadine)、ハロニトロソ尿素、アントラサイクリン(anthracycline)、エリブチシンなど; インターフェロン遺伝子の刺激因子(STING)阻害剤(C-176、C-170およびC-171など); STING活性化因子(3', 3'-cGAMP(3', 3'-環式GMP-AMP、環式GMP-AMP、cGAMP)など); STINGアゴニスト(SR-717リチウム、アルファーマンゴスチンまたはジABZI STINGアゴニスト(ジABZI STINGアゴニスト-1、化合物3)、STINGアゴニスト-1(G10)、CF501(式(1))、CF502(式(5))、CF504(式(7))、CF505(式(8))、CF508(式(4))、CF509(式(6))、CF510(式(2))、CF511(式(9)) (Liuら、Cell Research、1~19頁、2022年、<https://doi.org/10.1038/s41422-022-00612-2>)またはMSA-2など); STINGアンタゴニスト(SN-011(GUN35901)またはH-151など); インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ(IDOまたはIDO-1)阻害剤またはIDO1阻害剤(エパカドスタット(INCB24360)、BMS-986205、PF-0684003、ナボキシモド、インドキシモド、NLG802(インドキシモドプロドラッグ)またはLY3381916など); およびそれらの組合せを含むことができる。

10

20

30

40

【0100】

【0127】一部の場合、生物活性剤は、上記およびこれ以降に列挙されている生物活性剤のいずれか1つを含むことができる。一部の場合、生物活性剤は、上記およびこれ以降に列挙されている生物活性剤の2つ以上を含むことができる。

【0101】

【0128】一部の場合、本明細書において開示されている医薬組成物のいずれかにおいて、生物活性剤は、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの誘導体またはそれらの組合せを含むことができる。

【0102】

50

[0129] 一部の場合、生物活性剤は、IgG、IgMなどの免疫グロブリン、全体が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第10,688,048号に開示されており、ここに記載されているプロセスおよび方法に準拠して調製される1種または複数の分子を含むことができる。

[0103]

[0130] 一部の場合、生物活性剤は、タキサン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、トポイソメラーゼ1 (Top1) 阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン (CPT-11)、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2 (Top2) 阻害剤、ドキシソルピシン、エトポシド、シプロフロキサシン (ciprofloxacin)、ラパマイシンの哺乳動物標的 (mTOR) 阻害剤、少なくとも1種のSTINGポリペプチドまたはその一部、STINGポリペプチドまたはその一部をコードする核酸、STING阻害剤、STING活性化因子、STINGアゴニスト、STINGアンタゴニスト、STINGモジュレート分子、IDO阻害剤、IDO1阻害剤またはそれらの組合せを含むことができ、mTOR阻害剤は、エベロリムス、ラパマイシン、テムシロリムス、ゾタロリムス、トリナー1、トリナー2、ビスツセルチブ、リダフォロリムス、1種もしくは複数のデュアルホスホイノシチド (phosphopinositide) 3-キナーゼ (PI3K) -mTOR阻害剤、1種もしくは複数のATP-競合的mTORC1/2阻害剤、それらの誘導体またはそれらの組合せを含む。

[0104]

[0131] 一部の場合、生物活性剤は、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (SN-38) を含むことができる。一部の場合、生物活性剤は、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (SN-38)、イリノテカン (Camptosar、カンプト、Onivyde、CPT-11としても知られている)、カンプトテシン (CPT)、トポテカンまたはそれらの組合せを含むことができる。

[0105]

[0132] 一部の場合、生物活性剤は、少なくとも1種のSTINGポリペプチドまたはその一部、STINGポリペプチドまたはその一部をコードする核酸、STING阻害剤、STING活性化因子、STINGアゴニスト、STINGアンタゴニスト、STINGモジュレート分子、IDO阻害剤、IDO1阻害剤またはそれらの組合せを含むことができる。生物活性剤は、各々が、上述のSTINGポリペプチドまたはその一部、STING阻害剤、STING活性化因子、STINGアゴニスト、STINGアンタゴニスト、STINGモジュレート分子またはIDO阻害剤もしくはIDO1阻害剤のうちの1つをコードする、RNA、mRNA、siRNA、シングルガイドRNA (sgRNA)、DNA、オリゴまたはそれらの組合せを含むことができる。

[0106]

[0133] 一部の場合、生物活性剤は、STING (インターフェロン遺伝子の刺激因子) タンパク質、STINGアゴニスト、STING活性化因子、STING阻害剤、STINGアンタゴニストまたはそれらの組合せを含むことができる。一部の場合、生物活性剤は、1種もしくは複数のIDOまたはIDO1阻害剤を含むことができる。本明細書において開示されている、または今後、発見されるSTINGタンパク質、STINGアゴニスト、STING活性化因子、STING阻害剤、STINGアンタゴニスト、IDO阻害剤またはIDO1阻害剤のいずれも好適であり得る。一部の場合、生物活性剤は、Liur (Cell Research、1~19頁、2022年) によって、特許公開WO2017175156 (A1) およびWO2020156363において開示されているベンゾイミダゾール化合物、特許公開WO2019134705、WO2020010451およびUS20200031825に開示されているピリジニルイミダゾール化合物などのSTINGモジュレート分子、または組合せを含むことができる。

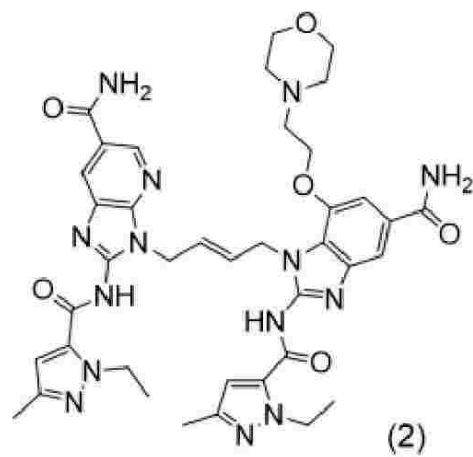
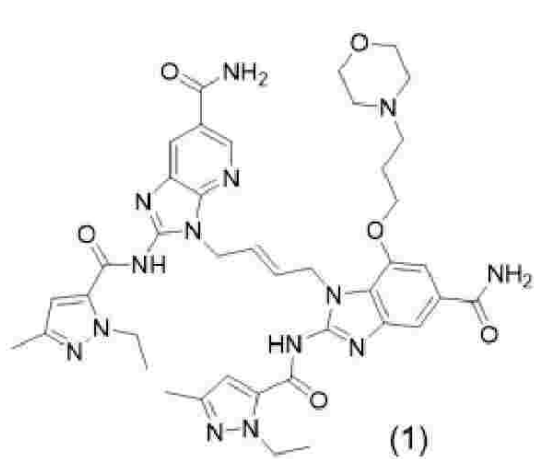
[0107]

[0134] 一部の場合、生物活性剤は、1種または複数のSTINGアゴニストを含むこ

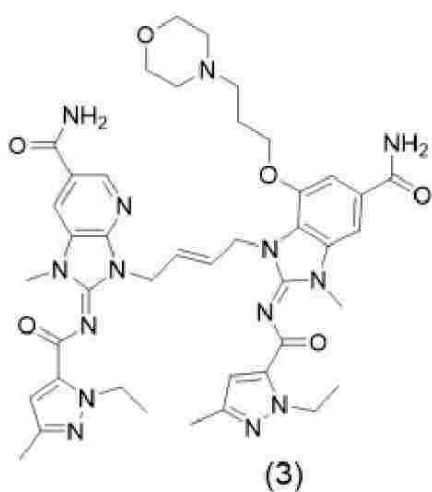
とができる。一部の場合、STINGアゴニストは、式(1)～(29)を有する、1つまたは複数の化合物(図12A～図12E)

【0108】

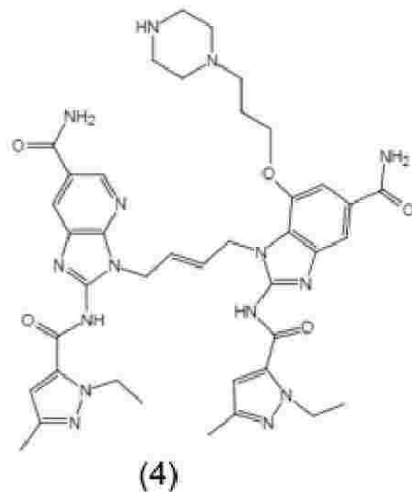
【化1-1】



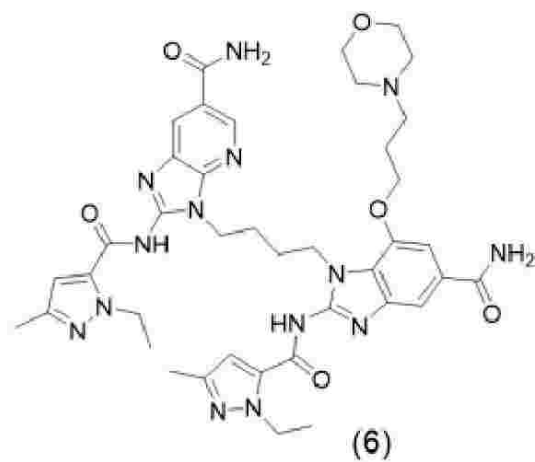
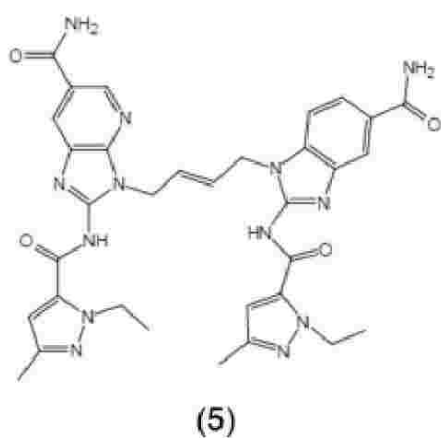
10



20



30

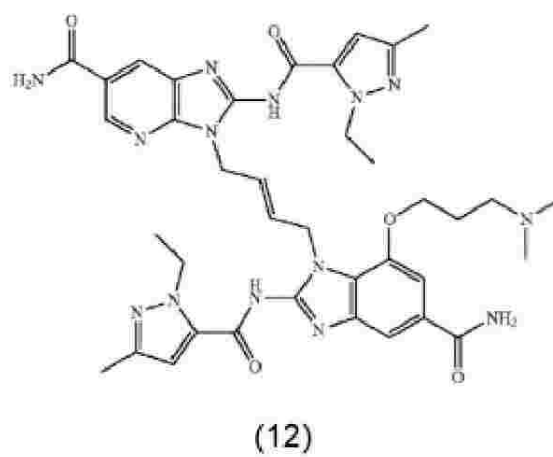
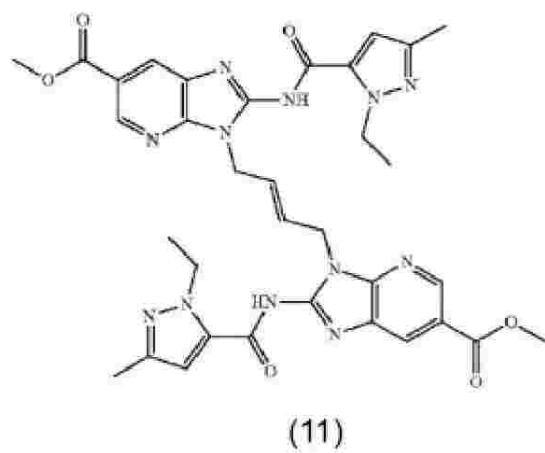
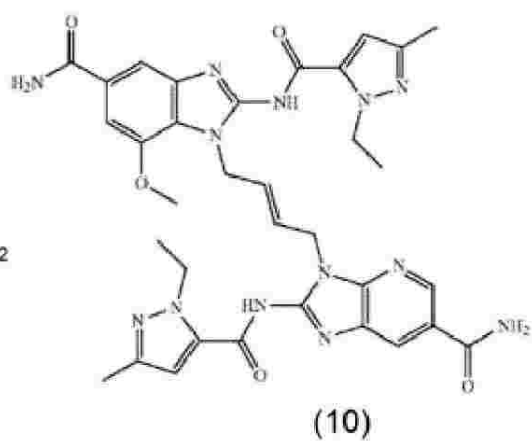
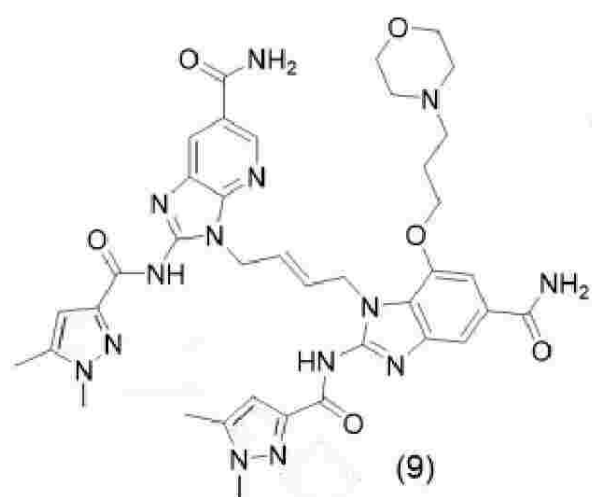
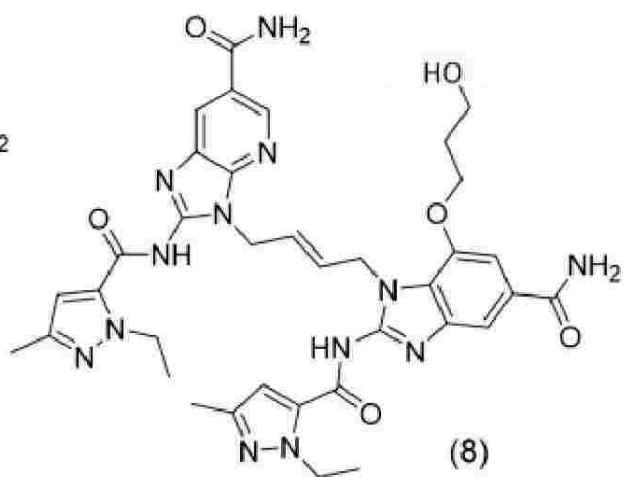
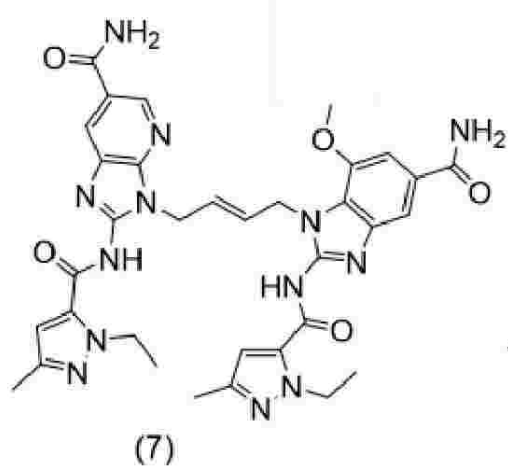


40

【0109】

50

【化 1 - 2】



【 0 1 1 0】

10

20

30

40

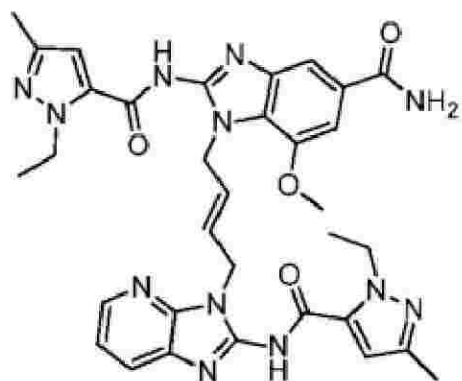
50

10

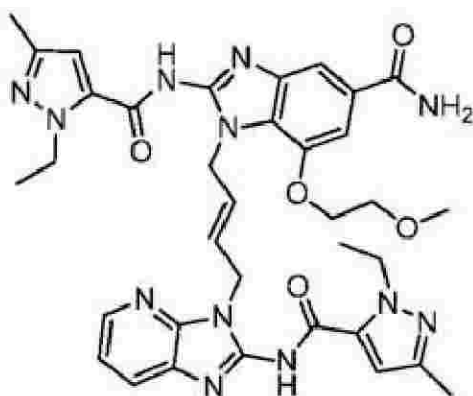


40

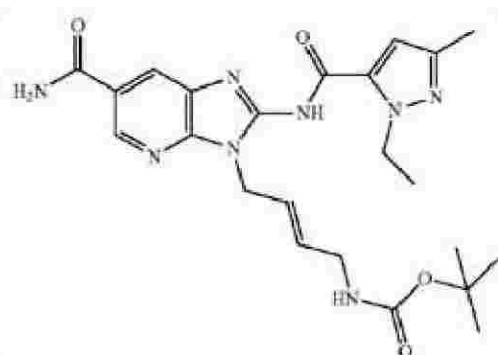
【化 1 - 4】



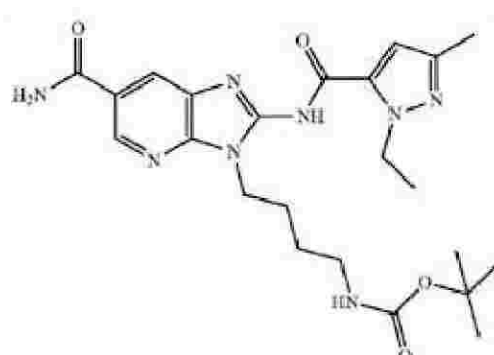
(19)



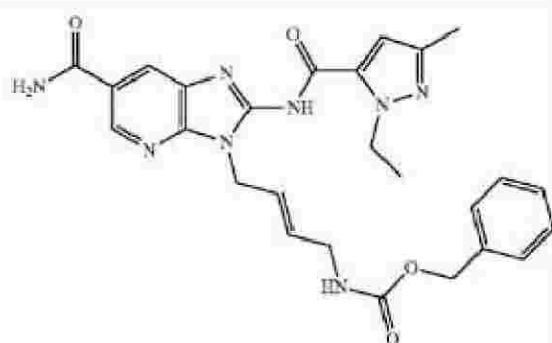
(20)



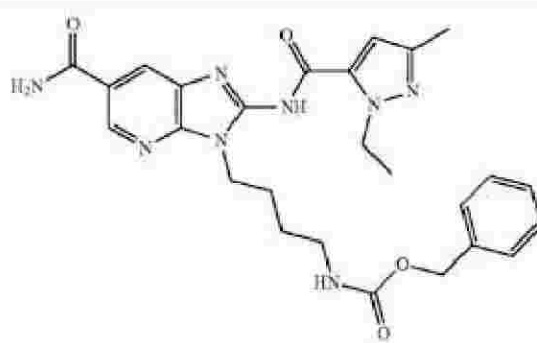
(21)



(22)



(23)



(24)

【 0 1 1 2】

10

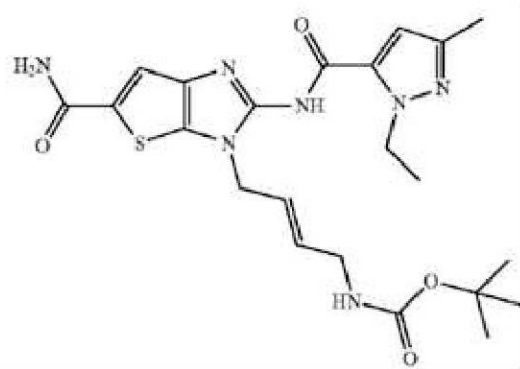
20

30

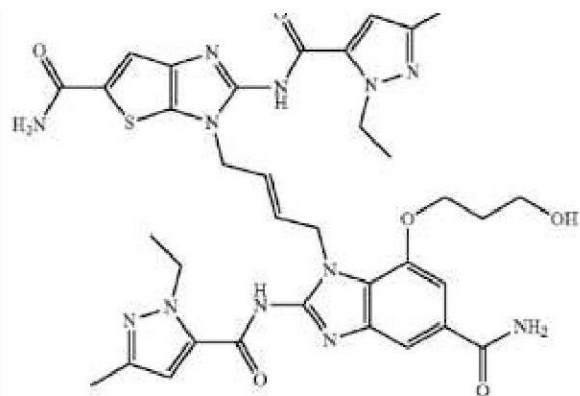
40

50

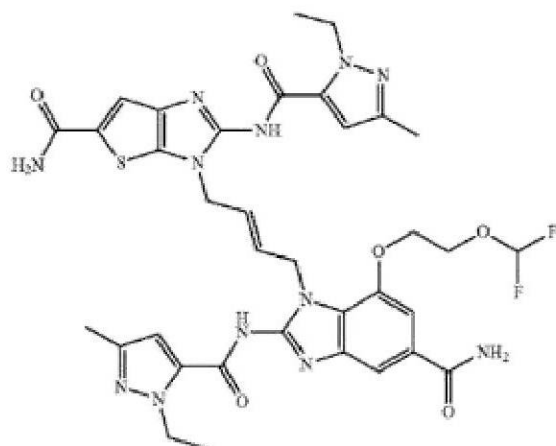
【化 1 - 5】



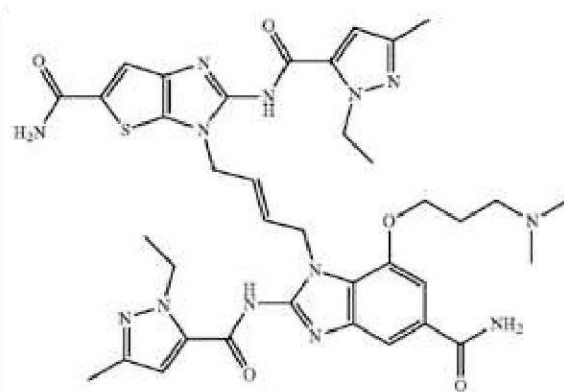
(25)



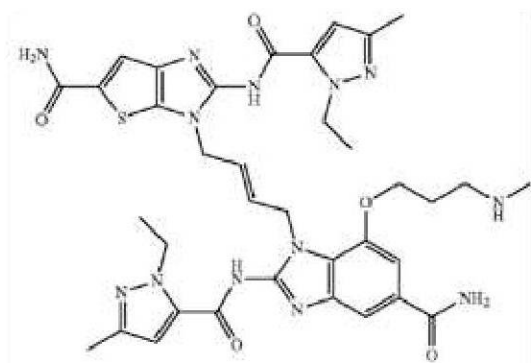
(26)



(27)



(28)



(29)

【 0 1 1 3】

それらの対応する塩、溶媒和物、プロドラッグ、異性体またはそれらの組合せを含むことができる。

【0135】一部の場合、生物活性剤は、式（1）

【 0 1 1 4】

10

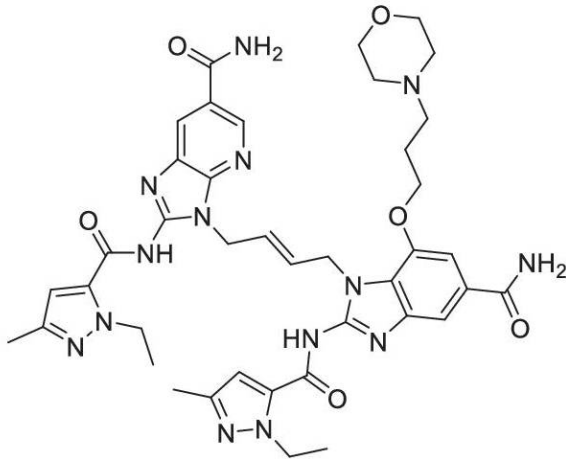
20

30

40

50

【化 2】



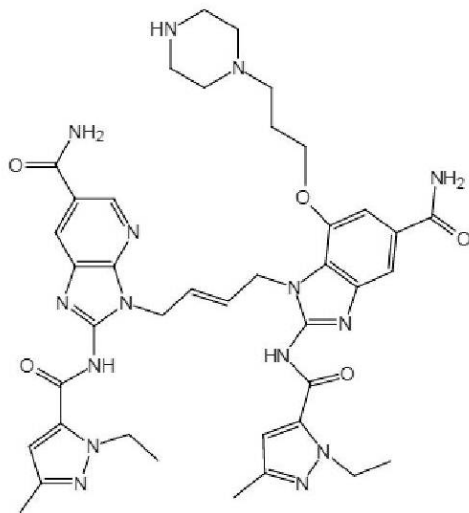
10

【0115】

式 (4)

【0116】

【化 3】



20

30

【0117】

を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含むことができる。

【0136】一部の場合、生物活性剤は、トポイソメラーゼ1 (Top1) 阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン (CPT-11)、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2 (Top2) 阻害剤、ドキシソルピシン、エトポシド、シプロフロキサキシンまたはそれらの組合せを含むことができる。化学構造7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンを有するSN-38 (図13A) は、トポイソメラーゼ1 (Top1) 阻害剤である。本開示全体を通じて、用語「7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン」および「SN-38」は、互換的に使用され得る。それぞれの商標で、Camptosar (登録商標)、Campto、Onivyde (登録商標) としても知られているイリノテカン (図13B) であるCPT-11 ((S)-(+)-7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン10-[1,4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシレート塩酸塩) は、水溶性カンプトテシンアナログおよびSN-38のプロドラッグである。イリノテカンは、代謝により、インビボでSN-38に変換され得る (Chabot GG. Clinical pharmacokinetics of irinotecan, Clin

40

50

．Pharmacokinetic．1997年、33巻（4号）、245～259頁）。カンプトテシン（CPT）（図13C）は、カンプトテカ・アクミニアタ（Campthotheca acuminata）の樹皮および幹において天然に存在する、五環式モノテルペンアルカロイドである。ハイカムチンとしても知られているトポテカン（図13D）もまた、IV注射可能な形態と経口形態の両方において承認されている、水溶性カンプトテシン誘導体である。SN-38抗体薬物複合体（ADC）（SN-38ADC）の例は、それぞれの商標名でTRODELVY（登録商標）（hRS7-SN38ADC）（図13E）を含むことができる。

【0118】

【0137】一部の場合、ナノ凝集体は水溶性であり得、ポリマー、および非水溶性または難水溶性である少なくとも1種の生物活性剤を含むことができる。ナノ凝集体を含む医薬組成物は、水溶液に可溶であり、水溶液中に少なくとも1mg/mLの生物活性剤を生じることができる。一部の場合、ナノ凝集体を含む医薬組成物は、水溶液に可溶であり、水溶液中で、少なくとも2mg/mLの本明細書において開示されている生物活性剤またはそれらの組合せ物を生じることができる。一部の場合、ナノ凝集体を含む医薬組成物は、水溶液に可溶であり、水溶液中で、少なくとも1mg/mL、1.5mg/mL、2mg/mL、2.5mg/mL、3mg/mL、3.5mg/mL、4mg/mL、4.5mg/mL、5mg/mL、6mg/mL、7mg/mL、8mg/mL、9mg/mL、10mg/mL、15mg/mL、20mg/mL、25mg/mL、30mg/mLまたはこれより高い、本明細書において開示されている生物活性剤またはそれらの組合せ物

10

20

【0119】

【0138】本明細書に開示されているいずれのポリマーも好適であり得る。一部の例では、ポリマーは、線状部分、分岐部分またはそれらの組合せを含むポリオキサゾリン（POX）を含むことができ、ポリオキサゾリン（POX）は、ポリ（2-オキサゾリン）、ポリ（2-メチルオキサゾリン）、ポリ（2-エチルオキサゾリン）、ポリ（2-プロピルオキサゾリン）、ポリ（イソプロピルオキサゾリン）（PiPOX）またはそれらの組合せを含む。一部の例では、ポリオキサゾリンは、ポリ（2-エチルオキサゾリン）であり得る。

【0120】

【0139】本開示全体を通じて使用される場合、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、150nm未満のサイズであり得る。一部の場合、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、120nm未満のサイズであり得る。「未満」とは、サイズが、nm単位で定義したサイズよりも小さくあり得、約0nmであり得ることを意味し、すなわち、ナノ凝集体の溶液は、測定可能な粒子または凝集体を含まない濁りのない溶液であり得る。例えば、「150nm未満」は、0nm～150nmの範囲を意味し、「120nm未満」は、0nm～120nmの範囲を意味する。一部の場合、ナノ凝集体またはナノ粒子のサイズは、凍結乾燥前に約0.01nm～約100nmの範囲であり得る。一部の場合、ナノ凝集体またはナノ粒子のサイズは、凍結乾燥前に、約0.01nm～約120nmの範囲であり得る。一部の場合、ナノ凝集体またはナノ粒子のサイズは、凍結乾燥前に、約0.01nm～約150nmの範囲であり得る。一部の場合、ナノ凝集体またはナノ粒子のサイズは、凍結乾燥前に約50～約100nmの範囲であり得る。一部の場合、ナノ凝集体またはナノ粒子のサイズは、凍結乾燥前に約50～約120nmの範囲であり得る。粒子サイズは、光散乱法によって測定され得る。

30

40

【0121】

【0140】一部の場合、本開示の医薬組成物において、ナノ凝集体は、抗体、その抗原結合性部分、抗原、細胞受容体、細胞受容体リガンド、細胞タンパク質のリガンド、膜タンパク質のリガンド、低分子リガンド、レクチンリガンドまたはそれらの組合せを含む標的指向性部分をさらに含むことができる。

【0122】

50

【0141】一部の場合、ナノ凝集体は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油を含み得ない。一部の場合、ナノ凝集体は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油または遊離酸を含み得ない。一部の場合、ナノ凝集体は、ヒト血清アルブミンを含み得ない。一部の場合、ナノ凝集体は、有機溶媒を含み得ない。一部の場合、ナノ凝集体は、洗剤を含み得ない。一部の場合、ナノ凝集体は、油を含み得ない。一部の場合、ナノ凝集体は、遊離酸を含み得ない。一部の場合、ナノ凝集体は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油、遊離酸およびそれらの組合せからなる群から選択される物質を含み得ない。

【0123】

【0142】一部の場合、本医薬組成物は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油または遊離酸を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、ヒト血清アルブミンを含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、有機溶媒を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、洗剤を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、油を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、遊離酸を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油、遊離酸およびそれらの組合せからなる群から選択される物質を含み得ない。

10

【0124】

【0143】一部の場合、生物活性剤は、1種もしくは複数のSTINGアゴニストを含むことができる。一部の場合、生物活性剤は、少なくとも式(1)～式(29)を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含むことができる(図12A～図12E)。

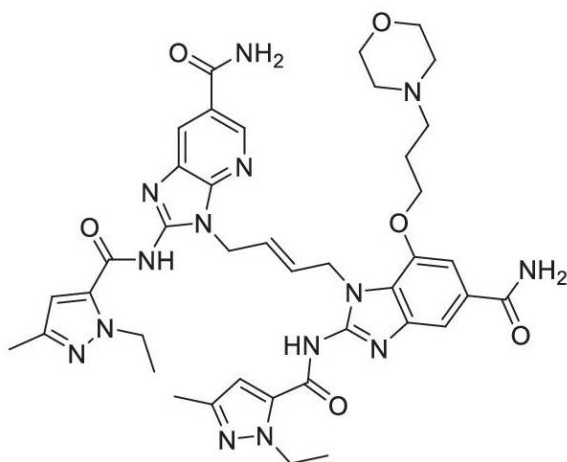
20

【0125】

【0144】一部の場合、生物活性剤は、式(1)

【0126】

【化4】



30

【0127】

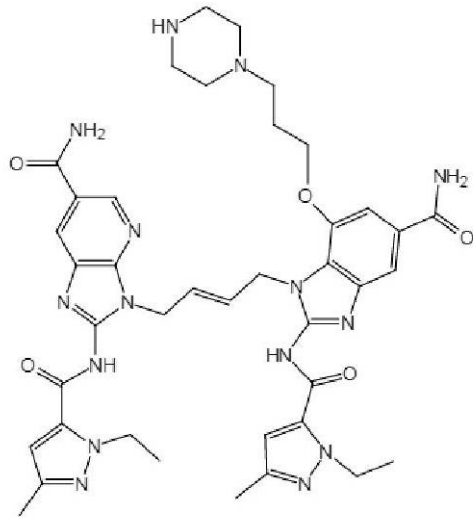
または式(4)

40

【0128】

50

【化 5】



10

【0129】

を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含むことができる。

【0145】本開示の医薬組成物は、1種または複数の免疫障害、感染症、がんおよびそれらの組合せから選択される疾患を処置または予防するための薬物とすることができる。免疫障害は、免疫不全障害、過活性免疫障害、自己免疫疾患および免疫系の異常を有する他の障害または症状を含むことができる。一部の場合、免疫障害は、STING（インターフェロン遺伝子の刺激因子）シグナル伝達経路またはIDO経路に関連するものなどの、様々な自己炎症疾患、自己免疫疾患および変性疾患とすることができる。一部の場合、免疫障害は、感染、細胞ストレスおよび組織損傷におけるSTING媒介炎症に関連し得る。一部の場合、本開示の医薬組成物は、免疫チェックポイント遮断に基づくがん免疫療法のための薬物とすることができる。一部の場合、本開示の医薬組成物は、STINGタンパク質、STINGアゴニスト、STING活性化因子、STING阻害剤、STINGアンタゴニスト、IDO阻害剤、IDO1阻害剤またはそれらの組合せを含むことができる。一部の場合、本開示の医薬組成物は、1種または複数のSTING阻害剤を含むことができる。一部の場合、本開示の医薬組成物は、1種または複数のSTING活性化剤を含むことができる。

20

30

【0130】

【0146】本明細書および本開示全体において使用される用語「がん（単数）」または「がん（複数）」は、がんまたは腫瘍を指し、固形腫瘍などの悪性腫瘍および良性腫瘍、白血病などの血液のがんを含むことができる。悪性腫瘍は、隣接組織に広がるか、または侵入する恐れがある。さらに、これらの腫瘍が成長するにつれて、一部のがん細胞は分離して、血液またはリンパ系を介して体内の遠隔場所に移動し、元の腫瘍（原発がん）から離れた新しい腫瘍（転移性腫瘍）を形成し得る。がんは、原発がんまたは転移性腫瘍を含み得る。本明細書において開示されている医薬組成物は、1つまたは複数のがんを処置するがん処置薬とすることができる。一部の場合、本明細書において使用される用語「がん（単数）」または「がん（複数）」は、聴神経鞘腫、急性リンパ芽球性白血病（成人）、急性リンパ芽球性白血病（小児）、急性骨髄性白血病、腺癌、肛門がん、貧血および好中球減少（低赤血球数および白血球数）、基底細胞癌、基底細胞皮膚がん、B細胞リンパ腫（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）、B細胞リンパ腫（濾胞性リンパ腫）、B細胞リンパ腫（マントル細胞リンパ腫）、胆管癌、胆管（biliary track）がん、膀胱がん、膀胱癌、骨がん、脳がん（神経膠腫）、脳幹神経膠腫、乳がん、乳がん（DCIS乳がん）、乳がん（侵襲性乳がん）、乳がん（転移性乳がん）、トリプルネガティブ乳がん、エストロゲン受容体（ER）（+）局所進行性または転移性乳がん、気管支原性癌、

40

50

中枢神経系（CNS）がん（原発性中枢神経系リンパ腫）、子宮頸がん、絨毛癌、慢性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸癌、大腸がん（CRC）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、上衣腫、食道がん、胆嚢および胆管がん、胃がん、頭蓋内胚細胞腫、膠芽腫、星状細胞腫、混合性神経膠腫、移植片対宿主病、頭頸部がん、頭頸部がん（上咽頭癌）、頭頸部がん（口内がん）、頭頸部がん（中咽頭がん）、血管芽腫、肝細胞癌、肝細胞腫、ホジキンリンパ腫、腎臓がん、白血病、肝臓がん、肺がん、肺がん（非小細胞肺がん（NSCLC）－早期および局所進行性）、肺がん（非小細胞肺がん－転移性）、肺がんNSCLC（非小細胞肺がん）、肺がん（小細胞肺がん）、リンパ球悪性腫瘍、悪性胸膜中皮腫、髄様癌、甲状腺髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫（meningioma）、多発性骨髄腫、菌状息肉腫／セザリー症候群、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性新生物、神経芽細胞腫、神経内分泌（neuroendocrine）腫瘍（進行性）、神経内分泌腫瘍、乏突起神経膠腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腺癌、乳頭状癌、甲状腺乳頭癌、末梢性T細胞リンパ腫、血管周囲類上皮細胞（PEC）腫瘍（PEComa）、血管周囲類上皮細胞腫瘍（進行性切除不能または転移性悪性）、褐色細胞腫、松果体腫、原発性皮膚リンパ腫、前立腺がん、前立腺がん（進行期）、前立腺がん（早期）、直腸がん、再発性子宮内膜がん、再発性ER（+）高悪性卵巣がん、再発したまたは不応性の非ホジキンリンパ腫、腎がん（転移性明細胞）、腎細胞癌、網膜芽細胞腫および脳転移、神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、脂腺癌、精上皮腫、軟組織肉腫、扁平上皮癌、扁平上皮細胞皮膚がん、胃がん、汗腺癌、全身性肥満細胞症、辜丸腫瘍、甲状腺がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンストロームマクログロブリン血症およびそれらの組合せから選択される1つまたは複数のがんを含むことができる。

10

20

【0131】

【0147】一部の場合、1つまたは複数のがんは、上記のがんのいずれかから選択され得る。一部の場合、1つまたは複数のがんは、甲状腺がん、再発性ER（+）高悪性卵巣がん、ER（+）局所進行性または転移性乳がん、進行性神経内分泌腫瘍、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、進行性固形腫瘍、転移性明細胞腎がん、再発したまたは不応性の非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、再発性子宮内膜がん、血管周囲類上皮細胞腫瘍（PEComa）、進行性の切除不能なまたは転移性悪性血管周囲類上皮細胞腫瘍、卵巣がん、肺がん、NSCLC（非小細胞肺がん）、小細胞肺がん、胆管がん、膀胱がん、子宮頸がん、軟組織肉腫、子宮肉腫、結腸がん、胃がん、黒色腫、頭頸部がん、膵臓がん、1つまたは複数のそれらから誘導される転移性がんおよびそれらの組合せから選択され得る。一部の場合、1つまたは複数のがんは、進行性の切除不能なまたは転移性悪性血管周囲類上皮細胞腫瘍（PEComa）とすることができる。

30

【0132】

【0148】本開示の医薬組成物は、本明細書において開示されている1つまたは複数の疾患を処置または予防するための薬物とすることができる。

【0149】一部の場合、本医薬組成物は、2種以上の生物活性剤を含むことができ、2種以上の生物活性剤のうちの少なくとも1種は、非水溶性または難水溶性である。一部の場合、2種以上の生物活性剤のうちの少なくとも1種は、パクリタキセルである。一部の場合、2種以上の生物活性剤のうちの少なくとも1種は、ラパマイシンである。一部の場合、本医薬組成物は、パクリタキセルおよびパクリタキセルとは異なる本明細書において開示されている、1種または複数の追加的な生物活性剤を含むことができる。一部の場合、本医薬組成物は、ラパマイシンと、ゲムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、テモゾロミド、白金ベースの抗新生物剤（antineoplastic agents）、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エビルビシン、マイトマイシン、メトトレキセート、フルオロウラシル、カルボプラチン、カルムスチン（BCNUまたはBiCNUとしても知られているビス－クロロエチルニトロソ尿素）、メチル－CCNU、シスプラチン、ピノレルビン、カペシタビンまたはそれらの組合せから選択される1種または複数の追加的な生物活性剤とを含むことができる。一部の場合、本医薬組成物は、ナノ凝集体中に2種以上の生物活性剤を含むこ

40

50

とができる。一部の場合、本医薬組成物は、ナノ凝集体中にラパマイシンなどの少なくとも1種の非水溶性または難水溶性生物活性剤、およびナノ凝集体に含まれるかもしくはナノ凝集体に含まれないかのどちらかである1種または複数の追加的な生物活性剤を含むことができる。本医薬組成物は、ポリマー、およびそれぞれが、非水溶性または難水溶性である2種以上の生物活性剤を含むナノ凝集体を含むことができる。本医薬組成物は、ポリマー、および非水溶性または難水溶性の少なくとも1種の生物活性剤、およびそれぞれが水溶性である1種または複数の追加的な生物活性剤を含むナノ凝集体を含むことができる。本医薬組成物は、一例では、ラパマイシン、タキサンおよびゲムシタピンを含むナノ凝集体、別の例では、ラパマイシンおよびタキサンを含むナノ凝集体、さらに別の例では、ラパマイシンおよびテモゾロミドを含むナノ凝集体を含むことができる。

10

【0133】

[0150]上に開示されている生物活性剤の組合せに関して使用される用語「それらの組合せ」は、2種以上の生物活性剤の組合せを意味し、このような組合せは、2種または3種以上の生物活性剤の間で望ましくない相互作用などの望ましくない作用を有さないことを意味する。生物活性剤の組合せの一部は、望ましくない相互作用を有するものなど、好適でないことがあるか、または望ましくないことがあることが理解される。例えば、テオフィリンとシプロフロキサシンまたはワルファリンとジフルニサルの組合せ物は、好適でないことがある。したがって、これらの組合せ、または好適ではないとして適切なガイドラインもしくは規制によって決められた任意の組合せは除外される。

【0134】

20

[0151]本明細書において開示されている本発明の医薬組成物は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油を含まない水溶液中、ラパマイシンを1mg/ml~10mg/mlの範囲で含むことができる。本明細書において開示されている本発明の医薬組成物は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油または遊離酸を含まない水溶液中、ラパマイシンを1mg/ml~10mg/mlの範囲で含むことができる。ラパマイシン自体は、水に不溶である。本発明の医薬組成物は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油または遊離酸を含まない水溶液中に、ラパマイシンを、一例では1mg/ml~10mg/ml、一例では2mg/ml~10mg/ml、別の例では2mg/ml~7mg/ml、さらに別の例では2mg/ml~6mg/ml、さらに別の例では3mg/ml~10mg/ml、さらに別の例では3mg/ml~6mg/ml、またはさらに別の例では3mg/ml~5mg/mlの範囲で含むことができる。

30

【0135】

[0152]上記の通り、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、150nm未満のサイズであり得る。一部の場合、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、120nm未満のサイズであり得る。一部の場合、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、約0.01nmまたは約0nm~約150nmまでの範囲のサイズであり得る。ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、約50nm~約150nmの範囲のサイズであり得る。一部の場合、ナノ凝集体またはナノ粒子のサイズは、凍結乾燥前に約50~約100nmの範囲であり得る。一部の場合、ナノ凝集体またはナノ粒子のサイズは、凍結乾燥前に約50~約120nmの範囲であり得る。さらなる例では、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、約70~90nmの範囲のサイズであり得る。粒子サイズは、光散乱法によって測定され得る。

40

【0136】

[0153]上記およびこれ以降に開示されている医薬組成物のいずれかにおいて、ナノ凝集体は、約2:1~約200:1の範囲のポリマー対生物活性剤の重量比を有することができる。ナノ凝集体は、一例では約2:1~約200:1、別の例では約2:1~約150:1、さらに別の例では約2:1~約120:1、さらに別の例では約2:1~約100:1、さらに別の例では約2:1~約80:1、さらに別の例では約2:1~約60:1、さらに別の例では約2:1~約40:1、さらに別の例では約2:1~約30:1、さらに別の例では約2:1~約20:1、別の例では約2:1~約15:1、さらに別の例では約2:1~約10:1、さらに別の例では約2:1~約8:1、さらに別の例では

50

約 5 : 1 ~ 約 10 : 1、さらに別の例では約 5 : 1 から約 8 : 1、さらにさらなる例では 5 : 1、さらに別の例では約 6 : 1 ~ 約 8 : 1、さらにさらなる例では 6 : 1、さらにさらなる例では 7 : 1、さらにさらなる例では 7 . 5 : 1、さらにさらなる例では 8 : 1 の範囲のポリマー対生物活性剤の重量比を有することができる。本医薬組成物が 2 種以上の生物活性剤を含む場合、ポリマー対生物活性剤の比は、ポリマーと生物活性剤の総重量に基づくことができる。

【0137】

【0154】一部の場合、目的の医薬組成物はワクチンのアジュバントとすることができる。

【0155】一部の場合、本医薬組成物は、予防ワクチン、治療ワクチン、またはそれらの組合せとすることができ、該医薬組成物は、免疫応答の刺激を必要とする対象において、免疫応答を刺激する少なくとも 1 種の免疫剤をさらに含むことができる。免疫剤は、細菌、ウイルス、真菌、原虫、虫、寄生生物、プリオン、それらの一部またはそれらの組合せから選択される不活性な微生物；毒素；毒素をコードする核酸；タンパク質；タンパク質をコードする核酸；オリゴ核酸；DNA；RNA；mRNA；siRNA；sgRNA；それらの断片；またはそれらの組合せを含むことができる。

10

【0138】

【0156】一部の場合、本医薬組成物は、少なくとも 1 つの感染症を処置または予防するために製剤化され得る。一部の場合、本医薬組成物は、水痘（水疱瘡）、コロナウイルス、デング熱、ジフテリア、エボラ、インフル（インフルエンザ）、肝炎、ヒブ疾患、HIV / AIDS、ヒトパピローマウイルス（HPV）、日本脳炎、麻疹、髄膜炎菌性疾患、エムボックス、おたふく風邪、ノロウイルス、肺炎球菌性疾患、ポリオ、狂犬病、呼吸系発疹ウイルス（RSV）、ロタウイルス、風疹（ドイツはしか）、帯状疱疹（ヘルペスゾスター）、破傷風（破傷風）、百日咳（百日咳）、ジカ熱およびそれらの組合せから選択される、少なくとも 1 つの感染症を処置または予防するために製剤化され得る。

20

【0139】

【0157】一部の場合、本医薬組成物は、3 . 0 ~ 6 . 9 の範囲の pH の値を有することができる。一部の場合、本医薬組成物は、4 . 0 ~ 約 6 . 9 または 5 . 6 ~ 約 6 . 9 の範囲の pH の値を有することができる。pH の値は、本医薬組成物の水溶液中で測定することができる。

30

【0140】

【0158】一部の場合、本医薬組成物は、本明細書において開示されている 1 種または複数の生物活性剤、その誘導体、またはそれらの組合せを含むことができ、この場合、第 2 の末端基の 1 % ~ 100 % の範囲において一級アミンが含まれず、第 2 の末端基の 1 % ~ 100 % の範囲においてヒドロキシル基が含まれる。

【0141】

【0159】一部の場合、本医薬組成物は、エベロリムス、ラパマイシン、テムシロリムス、ゾタロリムス、トリン-1、トリン-2、ビスツセルチブ、リダフォロリムス、それらの誘導体またはそれらの組合せを含む mTOR 阻害剤を含むことができ、この場合、第 2 の末端基の 1 % ~ 100 % の範囲において一級アミンが含まれず、第 2 の末端基の 1 % ~ 100 % の範囲においてヒドロキシル基が含まれる。

40

【0142】

【0160】一部の場合、本医薬組成物は、エベロリムス、ラパマイシン、テムシロリムス、ゾタロリムス、トリン-1、トリン-2、ビスツセルチブ、リダフォロリムス、それらの誘導体またはそれらの組合せを含む mTOR 阻害剤を含むことができ、この場合、第 2 の末端基の 50 % ~ 100 % の範囲において一級アミンが含まれず、第 2 の末端基の 50 % ~ 100 % の範囲においてヒドロキシル基が含まれる。

【0143】

【0161】一部の場合、本医薬組成物は、エベロリムス、ラパマイシン、テムシロリムス、ゾタロリムス、トリン-1、トリン-2、ビスツセルチブ、リダフォロリムス、それら

50

の誘導体またはそれらの組合せを含むmTOR阻害剤を含むことができ、この場合、第2の末端基の80%~100%の範囲において一級アミンが含まれず、第2の末端基の80%~100%の範囲においてヒドロキシル基が含まれる。

【0144】

【0162】一部の場合、本医薬組成物は、エベロリムス、ラパマイシン、テムシロリムス、ゾタロリムス、トリン-1、トリン-2、ビスツセルチブ、リダフォロリムス、それらの誘導体またはそれらの組合せを含むmTOR阻害剤を含むことができ、この場合、第2の末端基の90~100%の範囲において一級アミンが含まれず、第2の末端基の90%~100%の範囲においてヒドロキシル基が含まれる。

【0145】

【0163】一部の場合、本医薬組成物は、タンパク質、ペプチド、抗体、抗体の断片、化学化合物、低分子薬、1種または複数の化学治療薬およびそれらの組合せから選択される、1種または複数の後続の生物活性剤をさらに含むことができる。

【0146】

【0164】上およびこれ以降に開示されている医薬組成物は、ポリマー、具体的には本明細書において開示されているポリマーを含まずに製剤化される追加的な生物活性剤をさらに含むことができる。「ポリマーを含まずに製剤化される追加の生物活性剤」という語句は、生物活性剤を含み、かつ本明細書において開示されているポリマーを含まない生物活性剤の製剤を指し、追加的な生物活性剤は、塩、塩基、生物活性剤（有機溶媒、洗剤、油または遊離酸と一緒に製剤化される）、タンパク質、脂質またはそれらの組合せであり得る。特定の一例では、追加のタキサンは、本明細書において開示されているポリオキサゾリン（POX）ポリマーを含まない。一部の場合、本医薬組成物は、一例では、ヒト血清アルブミンと共に製剤化された追加のタキサン、別の例ではエタノールまたはCremophor（登録商標）（ポリエトキシ化ヒマシ油）と共に製剤化されたタキサン、さらに別の例では酸、アンモニウム、アルキルまたはアリアルで修飾されたタキサン、さらに別の例では脂質中に製剤化されたタキサン、さらに別の例では、陽イオン性脂質中に製剤化されたタキサン、およびさらなる例ではそれらの組合せを含むことができる。Celgeneからそれぞれの商標で入手可能なAbraxane（登録商標）およびBristol-Myers Squibbからそれぞれの商標で入手可能なTaxol（登録商標）などの市販のタキサン製剤が好適となり得る。本医薬組成物は、一実施形態ではAbraxane、別の実施形態ではTaxol、さらに別の実施形態ではAbraxaneとTaxolの組合せ物をさらに含むことができる。

【0147】

【0165】用語「水溶液に可溶」は、検出可能な粒子を含まない溶液、または0.22 μmのフィルターによりろ過され得る粒子であって、0.22 μmのフィルターを通過したろ過度（R_f）が50~100パーセントの範囲にある粒子を有する溶液を指す。用語「0.22 μmのフィルター」とは、本開示の全体にわたって使用される場合、0.22 μmのろ過細孔サイズを有するフィルターアセンブリを指す。用語「0.8 μmのフィルター」とは、0.8 μmのろ過細孔サイズを有するフィルターアセンブリを指す。

【0148】

【0166】上記およびこれ以降に開示されている医薬組成物のいずれかにおいて、ナノ凝集体は、50~100パーセントの範囲の0.22 μmのフィルターを通過したろ過度を有することができる。ろ過度は、R_fとして表すことができ、本開示の後の項目において詳細に定義する。

【0149】

【0167】実施形態では、ナノ凝集体は、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%またはそれより高いろ過度；または50~100%、55~100%、60~100%、65~100%、70~100%、75~100%、80~100%、85~100%、90~100%、95~100%、55~95%、65~95%、75~95%、85~95%、50~95%、60~95%

、70～95%、80～95%、90～95%、50～90%、60～90%、70～90%、80～90%、55～90%、65～90%、75～90%、85～90%の範囲のろ過度を有することができる；もしくはいかなるろ過度の範囲においても、50%以上でなければならない。

【0150】

【0168】ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、0.22 μmのフィルターに通してろ過し、滅菌ナノ凝集体を生成することができ、この場合、ナノ凝集体は、0.22 μmのフィルターに通して50～100パーセントの範囲のろ過度（ R_f ）を有することができる。別の例では、本医薬組成物は、0.22 μmのフィルターに通してろ過し、ろ過済み医薬組成物を生成することができる。手短に述べると、ポリマー-薬物ナノ凝集体試料は、所定の最終濃度まで水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）、または本明細書に記載されている溶媒に溶解することができる。次に、試料は、所定の開始容量 V_0 で、0.22 μmのろ過細孔サイズを有する直径25 mmの滅菌シリンジフィルターアセンブリなどの所定のろ過表面積を有する選択されたフィルターに通してろ過される。フィルターを通過した通過容量 V_p を得ることができる。試料のろ過度 R_f は、以下の式に基づいて計算することができる：

10

$$R_f = V_p / V_0$$

【0169】ろ過度 R_f は、所定のろ過表面積における百分率または分数として表すことができる。一部の場合、本明細書において開示されている通り、直径25 mmの標準滅菌フィルターが使用され得る。ろ過度 R_f は、所定のろ過表面積を有する直径25 mmの滅菌フィルターでの百分率または分数として表すことができる。異なるサイズのフィルターを使用して測定されたるろ過度は、直径25 mmの標準フィルターを基準として変換または正規化することができる。本開示では、百分率が使用される。この過程の実施形態では、ナノ凝集体は、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%以上；または、50～100%、60～100%、70～100%、80～100%、90～100%、55～100%、65～100%、75～100%、85～100%、95～100%、55～95%、65～95%、75～95%、85～95%、50～95%、60～95%、70～95%、80～95%、90～95%、50～90%、60～90%、70～90%、80～90%、55～90%、65～90%、75～90%、85～90%の範囲のろ過度を有することができる；またはいかなるろ過度の範囲でも、50%以上でなければならない。

20

30

【0151】

【0170】本明細書において開示されている医薬組成物は、非経口、経口、鼻腔、経皮（局所）、経粘膜、直腸投与、またはそれらの組合せ向けに製剤化することができ、1種または複数の医薬用の適切な担体を含むことができる。一部の場合、本明細書において開示されている医薬組成物は、静脈内（IV）、皮内（ID）、皮下（SC）、経口、経皮（局所）、経粘膜、直腸投与、またはそれらの組合せ向けに製剤化され得る。一部の場合、本明細書において開示されている医薬組成物は、静脈内（IV）、皮内（ID）、皮下（SC）、経皮（局所）または経粘膜投与向けに製剤化され得る。一部の場合、本明細書において開示されている医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、口腔噴霧剤、溶液剤または懸濁液剤などの経口投与向けに製剤化され得る。一部の場合、本明細書において開示されている医薬組成物は、鼻内噴霧剤などの鼻腔投与向けに製剤化され得る。本明細書において開示されている医薬用の適切な担体が好適であり得る。

40

【0152】

【0171】一部の場合、本医薬組成物は、以下のステップ：

【0172】（1）少なくとも1種の有機溶媒を含むナノ凝集体溶液中でポリマーおよび生物活性剤を混合することにより、ポリマーおよび非水溶性または難水溶性の少なくとも1種の生物活性剤を含むナノ凝集体を形成するステップ、

【0173】（2）ナノ凝集体から有機溶媒を除去して、乾燥したナノ凝集体を形成するステップ、

50

[0174] (3) 乾燥したナノ凝集体を水、生理食塩水またはPBSに溶解してナノ凝集体水溶液を形成するステップ、および

[0175] (4) ナノ凝集体水溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥ナノ凝集体を形成するステップ

を含むことができる方法であって、

[0176] ポリマーが水溶性であり、Hまたは疎水性部分により修飾された少なくとも1つの第1の末端基、および親水性部分により修飾された第2の末端基を含み、

[0177] 第1の末端基が、1%~99%の範囲のH、および1~約22個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含むことができる1%~99%の範囲の疎水性部分を含み、第2の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、

方法により調製され得る。

【0153】

[0178] 凍結乾燥前に、ナノ凝集体水溶液は、0.22 μm のフィルターに通してろ過されて、滅菌ナノ凝集体を生成することができる。

[0179] 一部の場合、ナノ凝集体は、ポリマーおよび生物活性剤を、有機溶媒を含むナノ凝集体溶液と一緒に溶解し、ナノ凝集体を形成することによって生成され得る。任意の有機溶媒またはその混合物が好適となり得る。一部の場合、有機溶媒は、酢酸、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、1-ブタノール、2-ブタノール、2-ブタノン、トールアルコール、四塩化炭素、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1,2-ジクロロエタン、ジエチレングリコール、ジエチルエーテル、ジグライム（ジエチレングリコール、ジメチルエーテル）、1,2-ジメトキシエタン、ジメトキシエタン（DME、グライムとしても知られている）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、1,4-ジオキサン、エタノール、酢酸エチル、エチレングリコール、グリセリン、ヘプタン、ヘキサメチルホスホルアミド、（HMPA）、ヘキサメチルリン酸トリアミド（HMPT）、ヘキサン、メタノール、メチルトールアルコール（MTBE）、塩化メチレン、N-メチル-2-ピロリジノン（NMP）、ニトロメタン、ペンタン、石油エーテル（リグロイン（ligroin）またはリグロイン（ligroine））、1-プロパノール、2-プロパノール、ピリジン、テトラヒドロフラン（THF）、トルエン、トリエチルアミン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレンまたはそれらの組合せを含むことができる。

【0154】

[0180] 一部の場合、ナノ凝集体は、ポリマーを第1の有機溶媒に溶解してポリマー溶液を形成し、生物活性剤を第2の有機溶媒に溶解して生物活性剤溶液を形成し、ポリマー溶液と生物活性剤溶液を混合してナノ凝集体を形成することによって生成され得、第1の有機溶媒および第2の有機溶媒は同じとすることができるか、または異なることができ、上に開示した有機溶媒から独立して選択され得る。

【0155】

[0181] 一部の場合、ナノ凝集体は、ポリマーを水溶液、第1の有機溶媒またはそれらの組合せ物に溶解してポリマー溶液を形成し、生物活性剤を第2の有機溶媒を含む第2の溶媒に溶解して生物活性剤溶液を形成し、ポリマー溶液と生物活性剤溶液を混合してナノ凝集体を形成することによって生成され得、第1の有機溶媒および第2の有機溶媒は同じとすることができるか、または異なることができ、第2の有機溶媒は、水混和性有機溶媒である。第1の溶媒は、水、生理食塩水などの水溶液、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）などの緩衝液、第1の有機溶媒、またはそれらの組合せから選択され得る。第1の有機溶媒および第2の有機溶媒は、メタノール、エタノール、アセトン、プロパノール、イソプロパノールおよびそれらの組合せなどの水混和性有機溶媒から独立して選択され得る。一部の場合、第1の有機溶媒および第2の有機溶媒は、2種以上の溶媒の混合物を独立して

含むことができる。一部の場合、第1の有機溶媒および第2の有機溶媒は、クロロホルム／エタノール混合物を独立して含むことができる。

【0156】

【0182】本医薬組成物は、約3.0～約10.0の範囲のpH値を有することができる。一部の場合、本医薬組成物は、約7.0～約9.0の範囲のpH値を有することができる。一部の場合、本医薬組成物は、約7.0～約8.0の範囲のpH値を有することができる。一部の場合、本医薬組成物は、約7.0～約7.5の範囲のpH値を有することができる。一部の場合、本医薬組成物は、約3.0～約6.9の範囲のpH値を有することができる。一部の場合、本医薬組成物は、約3.0～約7.0の範囲のpH値を有することができる。一部の場合、本医薬組成物は、約4.0～約7.5の範囲のpH値を有することができる。一部の場合、本医薬組成物は、約3.0～約6.9、4.0～約6.9または5.6～約6.9の範囲のpH値を有することができる。本医薬組成物は、所望のpH範囲に到達するために、酸または塩基により調節され得る。HClまたは他の酸などの酸が好適となり得る。NaOHまたは他の塩基などの塩基が好適となり得る。

10

【0157】

【0183】本発明の方法によって生成される医薬組成物のナノ凝集体は、上記の通り、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油を含み得ない。本発明の方法によって生成される医薬組成物のナノ凝集体は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油または遊離酸を含み得ない。さらなる例では、本発明の方法によって生成される医薬組成物は、上記の通り、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油または遊離酸を含み得ない。

20

【0158】

【0184】上およびこれ以降に開示されている方法は、医薬組成物中にポリマーを含ませないで製剤化される追加的な生物活性剤を混合するステップをさらに含むことができる。一部の場合、上で言及したポリマーを個別に、またはそれらを組み合わせて含ませないで製剤化された、化学薬または低分子薬、化学治療薬、無機物ベースの薬物、生物分子または巨大分子をベースとする薬物、修飾物またはそれらの誘導体およびそれらの組合せが好適となり得る。

【0159】

【0185】一部の場合、本開示は、疾患の処置または予防を必要とする対象の疾患を処置または予防する方法であって、対象に、有効用量の：

30

【0186】ポリマーおよび非水溶性または難水溶性の少なくとも1種の生物活性剤を含むナノ凝集体を含み、

【0187】医薬用の適切な担体を含んでもよい、医薬組成物を投与するステップを含み、

【0188】水溶液中に少なくとも1mg/mLの生物活性剤が生じるように、該医薬組成物が水溶液に可溶性であり、

【0189】ポリマーが水溶性であり、

【0190】ポリマーが、

【0191】Hまたは疎水性部分により修飾された少なくとも1つの第1の末端基、および親水性部分により修飾された第2の末端基を含む第1のポリマーであって、第1の末端基が、1%～99%の範囲のH、および1～約22個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含む1%～99%の範囲の疎水性部分を含み、第2の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、上記の第1のポリマー、あるいは

40

【0192】1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸-ε-グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；Pluronic

50

(登録商標) (PPO-PEO) ; ポリ (γ-Ｌ-グルタミン酸) (PGA) ; ポリ (Ｌ-フェニルアラニンエチルエステル) (PAE) ; ポリ (Ｌ-リシン) (PLL) ; メチル-PEG (mPEG) ; ポリ (アスパラギン酸) (PasP) ; ポリ (Ｌ-ヒスチジン) (PLH) ; ポリ (エチレンアミン) (PEI) ; ポリ (N-ビニルピロリドン) (PVP) ; ポリ (Ｌ-ロイシン) (PLL eu) ; デオキシコール酸 (DOCA) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリ (ヒドロキシブチレート) (PHB) ; ポリ (エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ (γ-ベンジル-Ｌ-グルタミン酸) (PBLG) ; ホスファチジルセリン (PS) ; ポリ (イソヘキシル-シアノアクリレート) (PIHCA) ; ポリ (アリルアミン塩酸塩) (PAH) ; ポリ (γ-プロパルギル) (PP) ; または

10

【0193】それらの組合せを含む、第2のポリマーを含むことができる、方法をさらに対象とする。

【0160】

【0194】一部の場合、ポリマーは、本明細書において開示されている第1のポリマーを含むことができる。

【0195】一部の場合、ポリマーは、本明細書において開示されている第1のポリマーからなることができる。一部の場合、本医薬組成物は、1種または複数のヒドロキシルデンドリマー (HD) ; エチレンジアミン-コアポリ (アミドアミン) (PAMAM) ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ ; ポリ (エチレングリコール) (PEG) ; ポリ (乳酸) (PLA) ; ポリ (乳酸-ｃ-グリコール酸) (PLGA) ; ポリ (プロピレンオキシド) (PPO) ; ポリ (カプロラクトン) (PCL) ; Pluronics (登録商標) (PPO-PEO) ; ポリ (γ-Ｌ-グルタミン酸) (PGA) ; ポリ (Ｌ-フェニルアラニンエチルエステル) (PAE) ; ポリ (Ｌ-リシン) (PLL) ; メチル-PEG (mPEG) ; ポリ (アスパラギン酸) (PasP) ; ポリ (Ｌ-ヒスチジン) (PLH) ; ポリ (エチレンアミン) (PEI) ; ポリ (N-ビニルピロリドン) (PVP) ; ポリ (Ｌ-ロイシン) (PLL eu) ; デオキシコール酸 (DOCA) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリ (ヒドロキシブチレート) (PHB) ; ポリ (エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ (γ-ベンジル-Ｌ-グルタミン酸) (PBLG) ; ホスファチジルセリン (PS) ; ポリ (イソヘキシル-シアノアクリレート) (PIHCA) ; ポリ (アリルアミン塩酸塩) (PAH) ; ポリ (γ-プロパルギル) (PP) ; およびそれらの組合せから選択される、ポリマーを含み得ない。

20

30

【0161】

【0196】一部の場合、ポリマーは、1種または複数のヒドロキシルデンドリマー (HD) ; エチレンジアミン-コアポリ (アミドアミン) (PAMAM) ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ ; ポリ (エチレングリコール) (PEG) ; ポリ (乳酸) (PLA) ; ポリ (乳酸-ｃ-グリコール酸) (PLGA) ; ポリ (プロピレンオキシド) (PPO) ; ポリ (カプロラクトン) (PCL) ; Pluronics (登録商標) (PPO-PEO) ; ポリ (γ-Ｌ-グルタミン酸) (PGA) ; ポリ (Ｌ-フェニルアラニンエチルエステル) (PAE) ; ポリ (Ｌ-リシン) (PLL) ; メチル-PEG (mPEG) ; ポリ (アスパラギン酸) (PasP) ; ポリ (Ｌ-ヒスチジン) (PLH) ; ポリ (エチレンアミン) (PEI) ; ポリ (N-ビニルピロリドン) (PVP) ; ポリ (Ｌ-ロイシン) (PLL eu) ; デオキシコール酸 (DOCA) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリ (ヒドロキシブチレート) (PHB) ; ポリ (エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ (γ-ベンジル-Ｌ-グルタミン酸) (PBLG) ; ホスファチジルセリン (PS) ; ポリ (イソヘキシル-シアノアクリレート) (PIHCA) ; ポリ (アリルアミン塩酸塩) (PAH) ; ポリ (γ-プロパルギル) (PP) ; またはそれらの組合せを含む第2のポリマーを含むことができる。

40

【0162】

50

【0197】一部の場合、ポリマーは、第1のポリマー、ならびに1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸-*c o*-グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；Pluronic（登録商標）（PPO-PEO）；ポリ（ γ -L-グルタミン酸）（PGA）；ポリ（L-フェニルアラニンエチルエステル）（PAE）；ポリ（L-リシン）（PLL）；メチル-PEG（mPEG）；ポリ（アスパラギン酸）（PasP）；ポリ（L-ヒスチジン）（PLH）；ポリ（エチレンジアミン）（PEI）；ポリ（N-ビニルピロリドン）（PVP）；ポリ（L-ロイシン）（PLL_{Leu}）；デオキシコール酸（DOCA）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリ（ヒドロキシブチレート）（PHB）；ポリ（エチレンオキシド）（PEO）；ポリ（ γ -ベンジル-L-グルタミン酸）（PBLG）；ホスファチジルセリン（PS）；ポリ（イソヘキシル-シアノアクリレート）（PIHCA）；ポリ（アリルアミン塩酸塩）（PAH）；ポリ（ γ -プロパルギル）（PP）；およびそれらの組合せから選択される1つまたは複数の後続のポリマー（「第2のポリマー」とも称される）を含むことができる。

10

【0163】

【0198】本明細書において開示されている生物活性剤は、医薬剤または薬理学的薬剤として好適であり得る。

20

【0199】本明細書に開示されているいずれのポリマーも好適であり得る。一部の場合、ポリマーは、線状部分、分岐部分またはそれらの組合せを含むポリオキサゾリン（POX）を含むことができ、該ポリオキサゾリン（POX）は、ポリ（2-オキサゾリン）、ポリ（2-メチルオキサゾリン）、ポリ（2-エチルオキサゾリン）、ポリ（2-プロピルオキサゾリン）、ポリ（イソプロピルオキサゾリン）またはそれらの組合せを含む。一部の場合、ポリオキサゾリンは、ポリ（2-エチルオキサゾリン）である。

【0164】

【0200】一部の場合、ポリオキサゾリンは、50：1～80：1の範囲のモノマー対開始剤のモル比を含むことができる。

【0201】ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、約120nm未満の範囲のサイズであり得る。一部の場合、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、約50nm～約120nmの範囲のサイズであり得る。一部の場合、ナノ凝集体は、約2：1～約200：1の範囲のポリマー対生物活性剤の重量比を有することができる。

30

【0165】

【0202】一部の場合、本明細書において開示されている方法では、本医薬組成物は、2種以上の後続の生物活性剤を含むことができる。一部の場合、2種以上の生物活性剤のうちの少なくとも1種は、パクリタキセルである。一部の場合、2種以上の生物活性剤のうちの少なくとも1種は、ラパマイシンである。一部の場合、本医薬組成物は、パクリタキセル、およびパクリタキセルとは異なる本明細書において開示されている1種または複数の追加的な生物活性剤を含むことができる。一部の場合、本医薬組成物は、ラパマイシン、およびタンパク質、ペプチド、抗体、抗体の断片、化学化合物、低分子薬、1種または複数の化学治療薬、ワクチンおよびそれらの組合せから選択される、1種または複数の後続の生物活性剤をさらに含むことができる。一部の場合、1種または複数の後続の生物活性剤は、ゲムシタビン、タキサン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、トポイソメラーゼ1（Top1）阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン（CPT-11）、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2（Top2）阻害剤、ドキソルビシン、エトポシド、シプロフロキサシン、白金ベースの抗新生物剤（antineoplastic agents）、抗プログラム細胞死タンパク質（PD）1抗体、抗PDリガンド（PD-L）1抗体、抗CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球関連抗原）抗体、抗LAG3（リンパ球活性化遺伝子-3）抗

40

50

体、抗TIM-3（T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン-3）抗体、抗CD19抗体、抗CD20抗体、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン α 2a、インターフェロン α 、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、ニューボゲンまたはフィルグラスチム、T細胞受容体（TCR）、キメラ抗原受容体またはキメラ抗原T細胞受容体（CAR-T）、STINGタンパク質、STINGアゴニスト、STING活性化因子、STING阻害剤、STINGアンタゴニストまたはそれらの組合せ、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）阻害剤、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ1（IDO1）阻害剤、ワクチンおよびそれらの組合せから選択され得る。一部の組合せ、2種以上の生物活性剤のうちの少なくとも1種は、特許公開WO2017175156（A1）およびWO2020156363において開示されているベンゾイミダゾール化合物、特許公開WO2019134705、WO2020010451およびUS20200031825に開示されているピリジニルイミダゾール化合物または組合せなどのSTINGモジュレート分子を含むことができる。

10

【0166】

【0203】一部の組合せ、本明細書において開示されている方法では、本医薬組成物は、ゲムシタビン、タキサン、パクリタキセル、テモゾロミド、白金ベースの抗新生物剤（antineoplastic agents）、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、マイトマイシン、メトトレキサート、フルオロウラシル、カルボプラチン、カルムスチン、メチル-CCNU、シスプラチン、ビノレルビン、カペシタビンおよびそれらの組合せから選択される、1種または複数の追加的な生物活性剤を含むことができる。一部の組合せ、追加的な生物活性剤は、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン（SN-38）を含むことができる。

20

【0167】

【0204】一部の組合せ、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、150nm未満のサイズであり得る。一部の組合せ、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、120nm未満のサイズであり得る。一部の組合せ、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、約50nm～約150nmの範囲のサイズであり得る。一部の組合せ、ナノ凝集体またはナノ粒子のサイズは、凍結乾燥前に約50～約100nmの範囲であり得る。一部の組合せ、ナノ凝集体またはナノ粒子のサイズは、凍結乾燥前に約50～約120nmの範囲であり得る。粒子サイズは、光散乱法によって測定され得る。

30

【0168】

【0205】一部の組合せ、ナノ凝集体は、約2:1～約20:1の範囲のポリマー対ラパマイシンの重量比を有することができる。

【0206】一部の組合せ、ナノ凝集体は、約5:1～約8:1の範囲のポリマー対ラパマイシンの重量比を有することができる。

【0169】

【0207】一部の組合せ、ナノ凝集体は、抗体、その抗原結合性部分、抗原、細胞受容体、細胞受容体リガンド、細胞タンパク質のリガンド、膜タンパク質のリガンド、低分子リガンド、レクチンリガンドまたはそれらの組合せを含む標的指向性部分をさらに含むことができる。

40

【0170】

【0208】一部の組合せ、ナノ凝集体は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油を含み得ない。一部の組合せ、ナノ凝集体は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油または遊離酸を含み得ない。一部の組合せ、ナノ凝集体は、ヒト血清アルブミンを含み得ない。一部の組合せ、ナノ凝集体は、有機溶媒を含み得ない。一部の組合せ、ナノ凝集体は、洗剤を含み得ない。一部の組合せ、ナノ凝集体は、油を含み得ない。一部の組合せ、ナノ凝集体は、遊離酸を含み得ない。一部の組合せ、ナノ凝集体は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油、遊離酸およびそれらの組合せからなる群から選択される物質を含み得ない。

【0171】

【0209】一部の組合せ、本医薬組成物は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油

50

を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油または遊離酸を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、ヒト血清アルブミンを含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、有機溶媒を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、洗剤を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、油を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、遊離酸を含み得ない。一部の場合、本医薬組成物は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油、遊離酸およびそれらの組合せからなる群から選択される物質を含み得ない。

【0172】

【0210】本明細書において開示されている方法の一部の場合、第2の末端基の1%～100%の範囲において、一級アミンが含まれない。一部の場合、第2の末端基の1%～100%の範囲において、ヒドロキシル基が含まれる。百分率はすべて、第2の末端基の総数に基づく。

10

【0173】

【0211】一部の場合、本医薬組成物は、3.0～6.9の範囲のpH値を有することができる。

【0212】一部の場合、本方法に好適な生物活性剤は、少なくとも式(1)～式(29)(図12A～図12E)を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含むことができる。

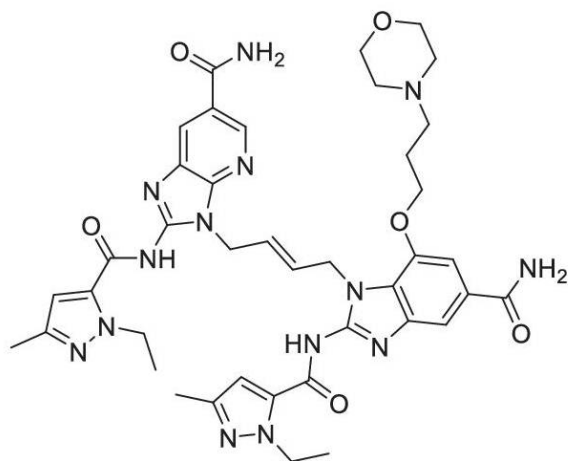
【0174】

20

【0213】一部の場合、生物活性剤は、式(1)

【0175】

【化6】



30

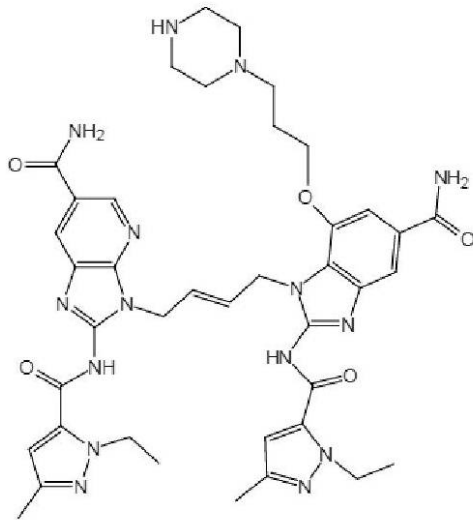
【0176】

または式(4)

【0177】

40

【化 7】



10

【0178】

を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含むことができる。

20

【0214】一部の場合、疾患は、1種または複数の免疫障害、感染症、がんおよびそれらの組合せから選択され得る。

【0179】

【0215】一部の場合、免疫障害は、上述の免疫不全障害、過活性免疫障害、自己免疫疾患および免疫系の異常を有する他の障害または症状を含むことができる。

【0216】一部の場合、本方法は、対象に、タンパク質、ペプチド、抗体、抗体の断片、化学化合物、低分子薬、1種または複数の化学治療薬、ワクチンおよびそれらの組合せから選択される、1種または複数の後続の生物活性剤を投与するステップをさらに含むことができる。一部の場合、1種または複数の後続の生物活性剤は、ゲムシタビン、タキサン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、トポイソメラーゼ1（Top1）阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン（CPT-11）、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2（Top2）阻害剤、ドキシソルピシン、エトポシド、シプロフロキサキシン、白金ベースの抗新生物剤（antineoplastic agents）、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球関連抗原）抗体、抗LAG3（リンパ球活性化遺伝子-3）抗体、抗TIM-3（T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン-3）抗体、抗CD19抗体、抗CD20抗体、サイトカイン、インターロイキン、インターフェロン α 2a、インターフェロン α 、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、ニューボゲンまたはフィルグラスチム、T細胞受容体（TCR）、キメラ抗原受容体またはキメラ抗原T細胞受容体（CAR-T）、ワクチンおよびそれらの組合せから選択され得る。本明細書に開示

30

40

【0180】

【0217】一部の場合、1種または複数の後続の生物活性剤のそれぞれは、本医薬組成物の投与前、投与と同時に、または投与後に対象に投与され得る。1種または複数の後続の生物活性剤はそれぞれ、対象に独立して、投与され得る。一部の場合、後続の生物活性剤は、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン（SN-38）を含むことができる。

【0181】

【0218】本医薬組成物は、静脈内（IV）注射、皮下（SC）注射、筋肉内（IM）注射、皮内（ID）注射またはそれらの組合せにより対象に投与され得る。静脈内（IV）注射、皮下（SC）注射、筋肉内（IM）注射または皮内（ID）注射の組合せもまた、

50

好適となり得る。

【0182】

【0219】一部の場合、本医薬組成物はワクチンのアジュバントとすることができる。一部の場合、本医薬組成物は、予防ワクチン、治療ワクチン、またはそれらの組合せであり、該医薬組成物は、免疫応答の刺激を必要とする対象において、免疫応答を刺激する少なくとも1種の免疫剤をさらに含む。一部の場合、本医薬組成物は、水痘（水疱瘡）、コロナウイルス、デング熱、ジフテリア、エボラ、インフル（インフルエンザ）、肝炎、ヒブ疾患、HIV/AIDS、HPV（ヒトパピローマウイルス）、日本脳炎、麻疹、髄膜炎菌性疾患、エムボックス、おたふく風邪、ノロウイルス、肺炎球菌性疾患、ポリオ、狂犬病、呼吸系発疹ウイルス（RSV）、ロタウイルスHPV（ヒトパピローマウイルス）、日本脳炎、麻疹、髄膜炎菌性疾患、エムボックス、おたふく風邪、ノロウイルス、肺炎球菌性疾患、ポリオ、狂犬病、呼吸系発疹ウイルス（RSV）、ロタウイルス、風疹（ドイツはしか）、帯状疱疹（ヘルペスゾスター）、破傷風（破傷風）、百日咳（百日咳）、ジカ熱およびそれらの組合せから選択される、少なくとも1つの感染症を処置または予防するために選択される。

10

【0183】

【0220】一部の場合、疾患は、胃または下部食道の腺癌、AIDS関連性 カポジ肉腫、乳頭部癌、血管肉腫、B細胞リンパ腫、胆管がん、膀胱がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、子宮頸癌、胆管細胞癌、結腸がん、上皮がん、食道がん、食道癌、胃がん、泌尿生殖器のがん、膠芽腫、頭頸部がん、頭頸部癌、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、造血組織がん、精巣がん、結腸および直腸がん、ホジキンリンパ腫、ホジキン病、ホルモン難治性前立腺がん、腎臓がん、大腸がん、肝臓がん、リンパ腫、黒色腫、転移性乳がん、転移性脾臓がん、菌状息肉腫、骨髄性白血病、鼻咽頭癌、神経系がん、神経芽細胞腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、口腔腺様嚢胞癌、卵巣がん、脾臓がん、前立腺がん、肺がん、腎がん、副鼻腔扁平上皮癌（SCC）、皮膚がん、小細胞肺癌（SCLC）、頭頸部の扁平上皮癌、頭頸部がんの扁平上皮癌（SCCHN）、ステージIIIB-IVの黒色腫、T細胞リンパ腫、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）、上部GI腺癌、尿路上皮移行上皮癌、あるいは他のがん、あるいは診断もしくは認識すべきそのようながんまたは新生物障害疾患または疾患を含めたがんを含む、1つまたは複数のがんとしてすることができる。疾患は、上またはこれ以降に開示されているがんのいずれかとしてすることができる。一部の場合、がんは、固形腫瘍としてすることができる。一部の場合、がんは、1種または複数の血液のがんとしてすることができる。

20

30

【0184】

【0221】一部の場合、疾患は、乳頭部癌、副腎がん、乳がん、卵巣がん、肺がん、NSCLC（非小細胞肺癌）、胆管細胞癌、小細胞肺癌、胆管がん、膀胱がん、子宮頸がん、軟組織肉腫、子宮肉腫、結腸がん、胃がん、黒色腫、鼻咽頭癌、神経内分泌がん、頭頸部がん、口腔腺様嚢胞癌、脾臓がん、副鼻腔扁平上皮癌（SCC）、甲状腺がん、それらから誘導される1つもしくは複数の 転移性がんまたはそれらの組合せを含む、1つまたは複数のがんとしてすることができる。

【0185】

【0222】一部の場合、1つまたは複数のがんは、甲状腺がん、再発性ER（+）高悪性卵巣がん、ER（+）局所進行性または転移性乳がん、進行性神経内分泌腫瘍、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、進行性固形腫瘍、転移性明細胞腎がん、再発したまたは不応性の非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、再発性子宮内膜がん、血管周囲類上皮細胞腫瘍（PEComa）、進行性の切除不能なまたは転移性悪性血管周囲類上皮細胞腫瘍、卵巣がん、肺がん、NSCLC（非小細胞肺癌）、小細胞肺癌、胆管がん、膀胱がん、子宮頸がん、軟組織肉腫、子宮肉腫、結腸がん、胃がん、黒色腫、頭頸部がん、脾臓がん、1つまたは複数のそれらから誘導される転移性がんおよびそれらの組合せから選択される。一部の場合、1つまたは複数のがんは、進行性の切除不能なまたは転移性悪性血管周囲類上皮細胞腫瘍（PEComa）としてすることができる。

40

50

【0186】

[0223]本明細書において使用する場合、後続の生物活性剤は、一例では約10～1,000,000、別の例では100～500,000、さらに別の例では100～200,000,000、さらに別の例では500～200,000,000、さらに別の例では1,000～200,000,000、さらに別の例では5,000～200,000,000、さらに別の例では10,000～200,000,000、さらに別の例では15,000～200,000,000、さらに別の例では20,000～200,000,000、さらに別の例では25,000～200,000,000の範囲の分子量を有することができる。生物活性剤はまた、一例では約100～100,000,000、さらに別の例では100～75,000,000、さらに別の例では100～50,000,000、さらに別の例では100～30,000,000、さらに別の例では100～25,000,000の範囲の分子量を有することができる。

10

【0187】

[0224]後続の生物活性剤は、薬物、タンパク質、組換えタンパク質、抗体、Fab抗体断片、抗原に結合する他の抗体断片、酵素、ウイルス、ウイルス断片、およびそれらの組合せを含むことができる。後続の生物活性剤は、ペプチド、モノクローナル抗体、モノクローナル抗体の断片、ポリクローナル抗体、ポリクローナル抗体の断片、合成抗体、合成抗体の断片、またはそれらの組合せから選択され得る。後続の生物活性剤は、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、イブリツモマブ、リツキシマブ、トラスツズマブ、ゲムツズマブ、抗PD1抗体（キイトルーダまたはペンブロリズマブ、オブジーボまたはニボルマブ、バベンチオまたはアベルマブ、イムフィンジまたはデュルバルマブ、テセントリクまたはアテゾリズマブなど）、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球関連抗原、CD152としても知られている）抗体、抗LAG3（リンパ球活性化遺伝子-3）抗体、抗TIM-3（T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン-3）抗体、抗CD19抗体、抗CD20抗体（トシツモマブなど）、サイトカイン（インターロイキン、インターフェロン α 2a、インターフェロン α など）、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）またはニューボゲン（フィルグラスチムとしても知られている）、T細胞受容体（TCR）、キメラ抗原受容体またはキメラ抗原T細胞受容体（CAR-T）、STINGタンパク質、STINGアゴニスト、STING活性化因子、STING阻害剤、STINGアンタゴニスト、STINGモジュレート分子、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）阻害剤、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ1（IDO1）阻害剤、ペプチドホルモン（インスリンなど）、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド-1、エリスロポエチン（EPO）、チロペルオキシダーゼ（TPO）、卵胞刺激ホルモンなど、細胞表面受容体のリガンド、レクチン、核酸（siRNA's、リボザイム、アンチセンス核酸、裸の核酸など）、ウイルス、ウイルス様粒子などの、例えば、抗体またはその抗原結合性部分を含むことができる。例は、エカランチドを含むことができる。

20

30

【0188】

[0225]一部の場合、本方法は、ポリマーおよび生物活性剤を含むナノ凝集体を含む有効量の医薬組成物を対象に投与するステップ、および該医薬組成物の投与前、投与と同時にまたは投与後に、対象に1種または複数の後続の生物活性剤を投与するステップを含むことができる。本明細書において開示されている後続の生物活性剤のいずれも好適であり得る。一部の場合、生物活性剤は、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、イブリツモマブ、リツキシマブ、トラスツズマブ、ゲムツズマブ、抗PD1抗体（キイトルーダまたはペンブロリズマブ、オブジーボまたはニボルマブ、バベンチオまたはアベルマブ、イムフィンジまたはデュルバルマブ、テセントリクまたはアテゾリズマブなど）、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4（細胞傷害性Tリンパ球関連抗原、CD152としても知られている）抗体、抗LAG3（リンパ球活性化遺伝子-3）抗体、抗TIM-3（T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン-3）抗体、抗CD19抗体、抗CD20抗体（トシツモマブなど）、1種または複数のサイトカイン、インターフェロン α 2a、インターフェロン α 、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、ニューボゲン（フィルグラスチ

40

50

ムとしても知られている）、T細胞受容体（TCR）、キメラ抗原受容体またはキメラ抗原T細胞受容体（CAR-T）、核酸（siRNAなど）、リボザイム、アンチセンス核酸、裸の核酸など、ウイルス、ウイルス様粒子およびそれらの組合せから選択され得る。一部の場合、生物活性剤は、アレムツズマブ、ペバシズマブ、セツキシマブ、イブリツモマブ、リツキシマブ、トラスツズマブ、ゲムツズマブ、キイトルーダ（ペムブロリズマブ）、オブジーボ（ニボルマブ）、バベンチオ（アベルマブ）、イミフィンジ（デュルバルマブ、テセントリクまたはアテゾリズマブ）、抗PD-L1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体、抗LAG3抗体、抗TIM-3抗体、抗CD19抗体、抗CD20抗体、T細胞受容体（TCR）、キメラ抗原T細胞受容体（CAR-T）およびそれらの組合せから選択され得る。

10

【0189】

【0226】後続の生物活性剤は、ワクチンを含むことができる。ワクチンは、ヒトまたは動物などにおける生物系において免疫反応を引き起こすことができる天然分子または合成分子を含めた、抗原、毒素、改変もしくは無効化毒素を含むことができる。ワクチンは、共有結合、非共有結合性連結基、またはそれらの組合せを介してポリマーに結合することができる。市販のワクチンおよび米国疾病管理予防センター（CDC）によってリストされているワクチンが好適となり得る。

【0190】

【0227】本明細書に記載されている後続の生物活性剤は、あらゆる化学薬物または低分子薬、化学治療薬、無機物ベースの薬物、生物薬物または巨大分子ベースの薬物、それらの改変体または誘導体、およびそれらの組合せを含むことができる。NIH米国国立がん研究所によってリストされている化学治療薬（<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs>）、またはあらゆる今後の更新情報もまた好適であり得る。

20

【0191】

【0228】後続の生理活性組成物は、静脈内（IV）、筋肉内（IM）、皮下（SC）または皮内（ID）注射、経口、吸入により、鼻腔、例えば、点眼薬もしくは軟膏剤を使用して眼から、例えば、パッチ剤を使用する経皮的に、またはそれらの組合せにより投与され得る。前述の投与経路のいずれかの組合せもまた、好適であり得る。

【0192】

30

【0229】本明細書において開示されているナノ凝集体は、ナノコンポジット、1つもしくは複数の物質または構成成分、例えばポリマー単独、ポリマーと生物活性剤からなるナノ粒子とすることができ、物理混合物の少なくとも1つの寸法は、本明細書に定義されるナノメートルの範囲にある。本開示では、このような混合物は、固体状態または液体状態のどちらかの生物活性剤と分岐ホモポリマー分子との間に形成される異なるナノスケール相またはドメインを含有することができる。ナノコンポジットは、バルクマトリックス（例えば、分岐ホモポリマーおよびラパマイシン）とナノ次元相との組合せを含むことができ、これらは、構造および化学的性質の相違が理由で異なる特性を示し得る（例えば、ラパマイシンおよび分岐ポリマーの表面基によって形成されるドメイン、ならびに分岐ポリマーの内部によって形成されるドメイン）。ドメイン／相の溶解度は異なることがあるので、ナノコンポジットを水溶液に溶解すると、相の1つがもう一方の相または他の相全部よりも迅速に溶解することができ、コンポジットナノ凝集体が徐々に分解して、コンポジット構成成分が段階的にかつ制御されて放出され、場合により、1つまたは複数の構成成分が新しいナノ凝集体などの新しい形態に再形成する。「ナノコンポジット」、「ナノ粒子」、「ナノ凝集体（単数）」、「ナノ凝集体（複数）」、「凝集体（単数）」および「凝集体（複数）」という用語は等価であり、本明細書において互換的に使用される。

40

【0193】

【0230】本開示において記載されているナノ凝集体のサイズは、凍結乾燥前に、一例では直径約10～約500nm、別の例では直径約30～約300nm、さらに別の例では50～150nm、さらに別の例では50～120nm、さらに別の例では50～100

50

nm、さらなる例では70～90 nmの範囲にある。ナノ凝集体は、マイクロ粒子の場合に観察されるものとは著しく異なるサイズ関連特性を示すことがある。

【0194】

【0231】本出願人は、60：1などの50：1～80：1の範囲のモノマーと開始剤のモル比を使用して合成したポリマーを、ポリマーとラパマイシンの重量比を5：1～7：1でラパマイシンと混合すると、形成されるナノ粒子は凍結乾燥前に50～150 nmの範囲のサイズにあり、これによって、粒子が0.22 μmのフィルターをほとんど難なく通過することが可能であることを発見した。

【0195】

【0232】ナノ凝集体は、50～100パーセントの範囲の0.22 μmのフィルターを通過する過度を有することができる。一部の場合、H-PEOXABP60、C₁₈PEOXABP60、H/C₁₈PEOXABP60または本明細書において開示されているそれらの組合せなどの、50：1～約80：1の範囲のモノマー対開始剤のモル比を有するポリマーなどの、モノマー対開始剤のモル比が特定の範囲を有するポリオキサゾリンポリマーが好適となり得る。

【0196】

【0233】上およびこれ以降に開示されている通り、ナノ凝集体は、以下に限定されないが、抗体（またはその抗原結合性部分）、抗原、同族炭水化物（例えば、シアル酸）、細胞表面受容体リガンド、前立腺特異的膜抗原（PSMA）などの細胞表面受容体に結合する部分、細胞表面糖類に結合する部分、細胞外マトリックスリガンド、細胞質受容体リガンド、成長因子、サイトカイン、インクレチン、ホルモン、レクチン、レクチン標的（ガラクトース、ガラクトース誘導体、N-アセチルガラクトサミン、マンノース、マンノース誘導体など）、ビタミン（葉酸、ビオチンなど）、アビジン、ストレプトアビジン、ニュートラアビジンなどを含む標的指向性部分または基と結合してコンジュゲートを形成し、その結果、標的指向性基が、目的のナノコンポジット粒子に組み込まれるようにすることができる（図10A～10B）。

【0197】

【0234】一部の場合、生物活性剤は、最大で40 mg/mLの様々な量でメタノールまたはエタノールに溶解することができる。炭化水素（CH₃（CH₂）₁₇）修飾ランダム分岐PEOX60（モノマー対開始剤のモル比＝60：1）（本明細書では、C₁₈PEOXABP60と称される）は、全体が参照により本明細書に組み込まれているPCT公開番号：WO2014/123791において教示されている通りに調製することができる。次に、メタノールまたはエタノールに100 mg/mLまでの様々な濃度で溶解することができる。次に、2種の溶液を様々な容量で混合して、混合物中、最終的に2：1～20：1の範囲のホモポリマー対生物活性剤の重量比にして、ナノ凝集体を形成することができる。ナノ凝集体は、回転式蒸発乾固されて、乾燥済みナノ凝集体を形成することができる。次に、乾燥ナノ凝集体を水もしくは生理食塩水に再溶解または懸濁させて、次いで、0.22 μmのフィルターを用いて滅菌ろ過し、分量に応じて20～72時間、凍結乾燥して、凍結乾燥したナノ凝集体または乾燥粉末を得ることができる。

【0198】

【0235】一部の場合、H/C₁₈PEOXABP60であるポリマー混合物が好適となり得る。ポリマー混合物H/C₁₈PEOXABP60は、-OH、NH₂またはそれらの組合せによって修飾された第2の末端基を有するポリマーを含むことができる。

【0199】

【0236】光散乱法によって測定されるナノ凝集体またはナノ粒子のサイズは、凍結乾燥前では、一例では約50～約150 nm、一例では約50～約100 nm、別の例では約60～約100 nm、さらに別の例では約70～約100 nm、さらに別の例では約70～95 nmの範囲となり得る。一部の場合、光散乱法によって測定されるナノ凝集体またはナノ粒子のサイズは、凍結乾燥前に約50～約100 nmの範囲であり得る。本医薬組成物は、凍結乾燥後に、直径が約50～約150 nmの範囲のサイズのナノ凝集体を含む

ことができる。サイズは、生理食塩水、炭酸水素ナトリウム溶液、水、緩衝液またはそれらの組合せ中で乾燥ナノ凝集体を再構成することによって、測定することができる。ナノ凝集体のサイズは、一例では、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）などの緩衝液中、別の例では、PBSと生理食塩水（塩化ナトリウム）との組合せ物中、およびさらなる例では、生理食塩水と炭酸水素ナトリウムとの組合せ物中で、乾燥ナノ凝集体を再構成することによって測定することができる。

【0200】

[0237]本明細書において開示されているナノ凝集体を含む医薬組成物は、所期の投与経路と適合可能となるように製剤化することができ、1種または複数の医薬用の適切な担体を含むことができる。投与経路の例は、非経口、例えば、静脈内（IV）、皮内（ID）、皮下（SC）、経口（例えば、吸入）、経皮（局所）、経粘膜および直腸投与を含む。非経口、皮内または皮下用途に使用される溶液剤または懸濁液剤は、注射用水、生理食塩水、油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒などの滅菌希釈剤などの1種または複数の医薬用の適切な担体；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；EDTAなどのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝剤；および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張度を調節するための作用剤を含むことができる。pHは、HClまたはNaOHなどの酸または塩基を用いて調節され得る。非経口調製物は、製造の物品として、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは反復投与用バイアル中に入れることができる。本医薬組成物は、容器、パックまたはディスペンサ中に、投与のための使用説明書と共に包装され得る。

【0201】

[0238]本医薬組成物は、注射可能な使用に好適となり得、滅菌水溶液剤または分散液剤、および注射用滅菌溶液剤または分散液剤を即時調製するための滅菌散剤を含むことができる。静脈内投与の場合、好適な担体は、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（登録商標）（BASF、Parsippany、NJ）またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を含むことができる。本組成物は滅菌されており、シリンジへの吸入および排出可能性（syringability）が存在する程度に流動性である。本組成物は、製造および保管の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の混入作用から保護されなければならない。本医薬組成物は、例えば、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、液体PEG、ポリソルベートなど）および好適なそれらの混合物を含有する、1種もしくは複数の溶媒または分散媒体を含むことができる。一部の医薬用の適切な担体は、例えばレシチンなどのコーティング剤を使用することによって、分散液の場合、必要な粒子サイズを維持することによって、増粘剤を使用することによって、および界面活性剤を使用することによって、組成物の適切な流動性を維持するために使用され得る。さらに薬学的に好適な担体は、微生物の成長もしくは作用を予防または阻害するため、様々な抗細菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸などを含むことができる。等張剤、例えば、マンニトール、ソルビトールなどの糖、ポリアルコール、または塩化ナトリウムを、薬学的に好適な担体として組成物中に含ませることができる。薬学的に好適な担体として、吸収を遅延させる作用剤、例えば、一ステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを使用することもできる。

【0202】

[0239]さらなる実施形態では、本医薬組成物は、インプラントおよびマイクロカプセル封入送達系を含む放出制御製剤などの、化合物が対象の身体から急速に排出されることから保護する、1種または複数の医薬用の適切な担体を含むことができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーが使用され得る。このような製剤の調製方法は、当業者には明白である。これらの物質はまた、例えば、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. から商業的に入手するこ

ともできる。

【0203】

【0240】注射用滅菌溶液は、適切な溶媒中で、必要量の活性化合物に上で列挙した1種の成分または成分の組合せ物を必要に応じて配合し、次いでろ過滅菌することによって調製され得る。一般に、分散液は、基礎分散媒体、および上で列挙されているものからの必要とされる他の成分を含有する滅菌ビヒクルに活性化合物を配合することにより調製される。注射用滅菌溶液を調製するための滅菌散剤の場合、調製の好ましい方法は、活性成分の粉末および任意の追加の所望の成分を予め滅菌ろ過したその溶液から得る真空乾燥および凍結乾燥である。

【0204】

【0241】経口組成物は、不活性希釈剤または可食性担体を一般に含む。経口による治療的投与の目的のため、活性化合物は、賦形剤と共に配合されて、錠剤、トローチ剤またはカプセル剤の形態で使用され得る。経口組成物はまた、シロップ剤または液状製剤をもたらすよう、または口内洗浄液として使用するため、流体担体を使用して調製することもでき、この場合、流体担体中の化合物は経口施用されて、口内をゆすいで吐き出されるか、または飲み込まれる。

【0205】

【0242】薬学的に適合可能な結合剤および／またはアジュバント物質が、組成物の一部として含まれ得る。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分または類似の性質の化合物：マイクロクリスタリンセルロース、トラガカントガムまたはゼラチンなどの結合剤、デンプンまたはラクトースなどの賦形剤；アルギン酸、プリモゲルまたはトウモロコシデンプンなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムまたはステロート（Sterote）などの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロースまたはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジ着香料などの着香剤のいずれかを含有することができる。

【0206】

【0243】吸入による投与の場合、化合物は、好適な噴霧剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含有する加圧容器もしくはディスペンサ、またはネブライザーからの、例えばエアロゾル噴霧剤、あるいはミスト剤の形態で送達される。

【0207】

【0244】全身投与はまた、経粘膜または経皮手段によるものとすることができる。経粘膜投与または経皮投与の場合、透過されるバリアに適した浸透剤が製剤中に使用される。このような浸透剤は、一般に、当分野において公知であり、例えば、経粘膜投与の場合、洗剤、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、鼻用噴霧剤または坐剤の使用によって達成され得る。経皮投与の場合、活性化合物は、当分野において一般に公知の軟膏剤、膏薬、ゲル剤またはクリームに製剤化される。別の公知の浸透剤は、ジメチルスルホキシドである。

【0208】

【0245】化合物はまた、坐剤の形態（例えば、カカオ脂および他のグリセリドなどの慣用的な坐剤用基剤を用いる）または直腸送達用の滞留浣腸で調製することもできる。

【0246】投与の容易さおよび投与量の均質性のため、投与量単位形態の経口組成物または非経口組成物に製剤化することが有利となり得る。投与量単位形態とは、本明細書において使用する場合、処置される対象に対する単位投与量として適する、物理的に個別の単位を指す。各単位は、所望の治療エンドポイントを生じるよう計算された、所定量の活性化合物を含有する。投与量、例えば好ましい投与経路および投与量は、当分野において公知の方法を實踐する、前臨床試験および臨床試験から得られる実験データに基づいて得ることができる。投与量および送達形態は、生物活性剤の特徴、ポリマー、達成されるべき具体的な治療作用、レジピエントの特徴および状態などによって決定付けることができ、これらに依存し得る。数日間またはそれより長い日数にわたる反復投与の場合、処置は、状態に応じて、所望のエンドポイントが得られるまで持続され得る。

【0209】

【0247】一部の場合、本開示は、ポリマーおよび非水溶性または難水溶性の少なくとも1種の生物活性剤を含むナノ凝集体であって、

【0248】水溶液中に少なくとも1mg/mLの生物活性剤が生じるように、該ナノ凝集体が水溶液に可溶性であり、

【0249】ポリマーが水溶性であり、

【0250】生物活性剤が、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの誘導体またはそれらの組合せを含み、

【0251】ポリマーが、

【0252】Hまたは疎水性部分により修飾された少なくとも1つの第1の末端基、および親水性部分により修飾された第2の末端基を含む第1のポリマーであって、第1の末端基が、1%~99%の範囲のH、および1~約22個の炭素有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含む1%~99%の範囲の疎水性部分を含み、第2の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、上記の第1のポリマー、あるいは

【0253】1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸-ε-グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；Pluronic（登録商標）（PPO-PEO）；ポリ（γ-グルタミン酸）（PGA）；ポリ（L-フェニルアラニンエチルエステル）（PAE）；ポリ（L-リシン）（PLL）；メチル-PEG（mPEG）；ポリ（アスパラギン酸）（PasP）；ポリ（L-ヒスチジン）（PLH）；ポリ（エチレンアミン）（PEI）；ポリ（N-ビニルピロリドン）（PVPP）；ポリ（L-ロイシン）（PLLeu）；デオキシコール酸（DOCA）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリ（ヒドロキシブチレート）（PHB）；ポリ（エチレンオキシド）（PEO）；ポリ（γ-ベンジル-L-グルタミン酸）（PBLG）；ホスファチジルセリン（PS）；ポリ（イソヘキシル-シアノアクリレート）（PIHCA）；ポリ（アリルアミン塩酸塩）（PAH）；ポリ（γ-プロパルギル）（PP）；またはそれらの組合せを含む第2のポリマーを含む、ナノ凝集体を対象とする。

【0210】

【0254】一部の場合、第2の末端基の約1%~100%の範囲は、一級アミンを含み得ない。一部の場合、本明細書において開示されているナノ凝集体は、第2の末端基の1%~100%の範囲で、ヒドロキシル基を含むことができる。百分率はすべて、第2の末端基の総数に基づく。

【0211】

【0255】一部の場合、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、150nm未満のサイズであり得る。一部の場合、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、120nm未満のサイズであり得る。一部の場合、ナノ凝集体は、凍結乾燥前に、約50nm~約120nmの範囲のサイズであり得る。

【0212】

【0256】一部の場合、ポリ（2-エチルオキサゾリン）は、50：1~80：1の範囲の、モノマー対開始剤のモル比を含むことができる。

【0257】一部の場合、ナノ凝集体は、約2：1~約200：1の範囲のポリマー対生物活性剤の重量比を有することができる。一部の場合、ナノ凝集体は、約5：1~約8：1の範囲のポリマー対生物活性剤の重量比を有することができる。

【0213】

【0258】一部の場合、ナノ凝集体は、抗体、その抗原結合性部分、抗原、細胞受容体、細胞受容体リガンド、細胞タンパク質のリガンド、膜タンパク質のリガンド、低分子リガンド、レクチンリガンドまたはそれらの組合せを含む標的指向性部分をさらに含むことができる。

【0214】

【0259】ナノ凝集体は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤または油を含み得ない。ナノ凝集体は、ヒト血清アルブミン、有機溶媒、洗剤、油または遊離酸を含み得ない。

【0260】一部の場合、生物活性剤は、上記およびこれ以降に列挙されている生物活性剤のいずれか1つを含むことができる。一部の場合、生物活性剤は、上記およびこれ以降に列挙されている生物活性剤の2つ以上を含むことができる。一部の場合、生物活性剤は、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの誘導体またはそれらの組合せを含むことができる。一部の場合、生物活性剤は、タキサン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、トポイソメラーゼ1 (Top 1) 阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン (CPT-11)、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2 (Top 2) 阻害剤、ドキソルビシン、エトポシド、シプロフロキサシン、mTOR阻害剤、少なくとも1種のSTINGポリペプチドまたはその一部、STINGポリペプチドまたはその一部をコードする核酸、STING阻害剤、STING活性化因子、STINGアゴニスト、STINGアンタゴニスト、STINGモジュレート分子、IDO阻害剤、IDO1阻害剤またはそれらの組合せを含むことができ、mTOR阻害剤は、エベロリムス、ラパマイシン、テムシロリムス、ゾタロリムス、トリン-1、トリン-2、ビスツセルチブ、リダフォロリムス、1種もしくは複数のデュアルPI3K-mTOR阻害剤、1種もしくは複数のATP-競合的mTORC1/2阻害剤、それらの誘導体またはそれらの組合せを含む。

【0215】

【0261】一部の場合、生物活性剤は、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (SN-38) を含むことができる。

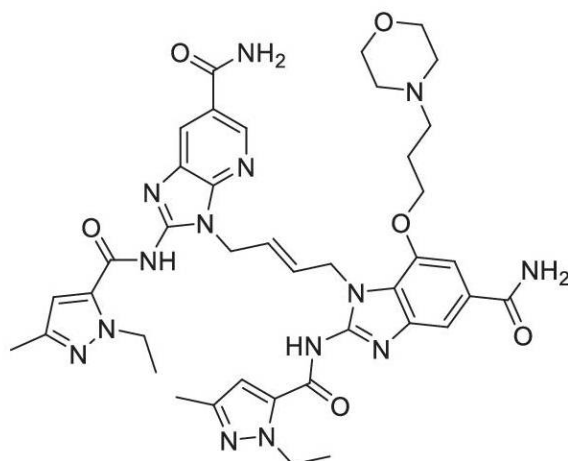
【0262】一部の場合、本明細書において開示されているナノ凝集体に好適な生物活性剤は、少なくとも式(1)～式(29) (図12A～図12E)を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含むことができる。

【0216】

【0263】一部の場合、生物活性剤は、式(1)

【0217】

【化8】

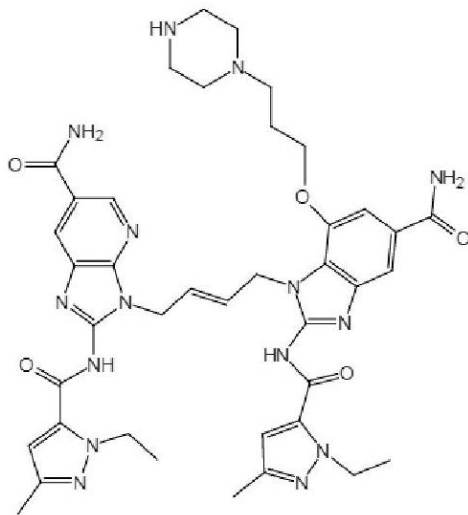


【 0 2 1 8 】

または式 (4)

【 0 2 1 9 】

【 化 9 】



10

20

【 0 2 2 0 】

を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含むことができる。

【 0 2 6 4 】本発明は、疾患を処置する医薬を製造するための、ポリマー、および非水溶性または難水溶性の少なくとも 1 種の生物活性剤を含み、かつ医薬用の適切な担体を含んでもよい、ナノ凝集体の使用であって、

【 0 2 6 5 】疾患が、1 種または複数の免疫障害、感染症、がんおよびそれらの組合せから選択され、

【 0 2 6 6 】水溶液中に少なくとも 1 m g / m L の生物活性剤が生じるように、ナノ凝集体が水溶液に可溶性であり、

30

【 0 2 6 7 】ポリマーが水溶性であり、

【 0 2 6 8 】生物活性剤が、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの誘導體またはそれらの組合せを含み、

【 0 2 6 9 】ポリマーが、

【 0 2 7 0 】H または疎水性部分により修飾された少なくとも 1 つの第 1 の末端基、および親水性部分により修飾された第 2 の末端基を含む第 1 のポリマーであって、第 1 の末端基が、1 % ~ 9 9 % の範囲の H、および 1 ~ 約 2 2 個の炭素を有する飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素またはそれらの組合せを含む 1 % ~ 9 9 % の範囲の疎水性部分を含み、第 2 の末端基が、アミン、アミド、イミン、イミド、カルボキシル、ヒドロキシル、エステル、エーテル、アセテート、ホスフェート、ケトン、アルデヒド、スルホネートもしくはそれらの組合せによって修飾された基を含む、上記の第 1 のポリマー、あるいは

40

【 0 2 7 1 】1 種または複数のヒドロキシルデンドリマー (H D) ; エチレンジアミン-コアポリ (アミドアミン) (P A M A M) ヒドロキシル末端第 4、5、6、7、8、9、1 0 世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ; ポリ (エチレングリコール) (P E G) ; ポリ (乳酸) (P L A) ; ポリ (乳酸-ε-グリコール酸) (P L G A) ; ポリ (プロピレンオキシド) (P P O) ; ポリ (カプロラクトン) (P C L) ; P l u r o n i c s (登録商標) (P P O - P E O) ; ポリ (γ- L- グルタミン酸) (P G A) ; ポリ (L- フェニルアラニンエチルエステル) (P A E) ; ポリ (L- リシン) (P L L) ; メチ

50

ル-PEG (mPEG) ; ポリ (アスパラギン酸) (PasP) ; ポリ (L-ヒスチジン) (PLH) ; ポリ (エチレンアミン) (PEI) ; ポリ (N-ビニルピロリドン) (PVP) ; ポリ (L-ロイシン) (PLLeu) ; デオキシコール酸 (DOCA) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリ (ヒドロキシブチレート) (PHB) ; ポリ (エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ (γ-ベンジル-L-グルタミン酸) (PBLG) ; ホスファチジルセリン (PS) ; ポリ (イソヘキシル-シアノアクリレート) (PIHCA) ; ポリ (アリルアミン塩酸塩) (PAH) ; ポリ (γ-プロパルギル) (PP) ; または

[0272]それらの組合せを含む、第2のポリマーを含む、
使用をさらに対象とする。

10

【0221】

[0273]一部の場合、ポリマーは、本明細書において開示されている第1のポリマーを含むことができる。

[0274]一部の場合、ポリマーは、本明細書において開示されている第1のポリマーからなることができる。一部の場合、本医薬組成物は、1種または複数のヒドロキシル dendrimer (HD) ; エチレンジアミン-コアポリ (アミドアミン) (PAMAM) ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代 dendrimer もしくはそれらの組合せ ; ポリ (エチレングリコール) (PEG) ; ポリ (乳酸) (PLA) ; ポリ (乳酸-co-グリコール酸) (PLGA) ; ポリ (プロピレンオキシド) (PPO) ; ポリ (カプロラクトン) (PCL) ; Pluronics (登録商標) (PPO-PEO) ; ポリ (γ-L-グルタミン酸) (PGA) ; ポリ (L-フェニルアラニンエチルエステル) (PAE) ; ポリ (L-リシン) (PLL) ; メチル-PEG (mPEG) ; ポリ (アスパラギン酸) (PasP) ; ポリ (L-ヒスチジン) (PLH) ; ポリ (エチレンアミン) (PEI) ; ポリ (N-ビニルピロリドン) (PVP) ; ポリ (L-ロイシン) (PLLeu) ; デオキシコール酸 (DOCA) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリ (ヒドロキシブチレート) (PHB) ; ポリ (エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ (γ-ベンジル-L-グルタミン酸) (PBLG) ; ホスファチジルセリン (PS) ; ポリ (イソヘキシル-シアノアクリレート) (PIHCA) ; ポリ (アリルアミン塩酸塩) (PAH) ; ポリ (γ-プロパルギル) (PP) ; およびそれらの組合せから選択される、ポリマーを含み得ない。

20

30

【0222】

[0275]一部の場合、第2の末端基の約1%~100%の範囲は、一級アミンを含み得ない。一部の場合、本明細書において開示されているナノ凝集体は、第2の末端基の1%~100%の範囲で、ヒドロキシル基を含むことができる。百分率はすべて、第2の末端基の総数に基づく。

【0223】

[0276]一部の場合、ポリマーは、1種または複数のヒドロキシル dendrimer (HD) ; エチレンジアミン-コアポリ (アミドアミン) (PAMAM) ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代 dendrimer もしくはそれらの組合せ ; ポリ (エチレングリコール) (PEG) ; ポリ (乳酸) (PLA) ; ポリ (乳酸-co-グリコール酸) (PLGA) ; ポリ (プロピレンオキシド) (PPO) ; ポリ (カプロラクトン) (PCL) ; Pluronics (登録商標) (PPO-PEO) ; ポリ (γ-L-グルタミン酸) (PGA) ; ポリ (L-フェニルアラニンエチルエステル) (PAE) ; ポリ (L-リシン) (PLL) ; メチル-PEG (mPEG) ; ポリ (アスパラギン酸) (PasP) ; ポリ (L-ヒスチジン) (PLH) ; ポリ (エチレンアミン) (PEI) ; ポリ (N-ビニルピロリドン) (PVP) ; ポリ (L-ロイシン) (PLLeu) ; デオキシコール酸 (DOCA) ; ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ; ポリ (ヒドロキシブチレート) (PHB) ; ポリ (エチレンオキシド) (PEO) ; ポリ (γ-ベンジル-L-グルタミン酸) (PBLG) ; ホスファチジルセリン (PS) ; ポリ (イソヘキシル-シアノアクリレート) (PIHCA) ; ポリ (アリルアミン塩酸塩) (PAH) ; ポ

40

50

リ（ γ -プロパルギル）（PP）；またはそれらの組合せを含む第2のポリマーを含むことができる。

【0224】

【0277】一部の場合、ポリマーは、第1のポリマーと、1種または複数のヒドロキシルデンドリマー（HD）；エチレンジアミン-コアポリ（アミドアミン）（PAMAM）ヒドロキシル末端第4、5、6、7、8、9、10世代デンドリマーもしくはそれらの組合せ；ポリ（エチレングリコール）（PEG）；ポリ（乳酸）（PLA）；ポリ（乳酸- α -グリコール酸）（PLGA）；ポリ（プロピレンオキシド）（PPO）；ポリ（カプロラクトン）（PCL）；Pluronic（登録商標）（PPO-PEO）；ポリ（ γ -L-グルタミン酸）（PGA）；ポリ（L-フェニルアラニンエチルエステル）（PAE）；ポリ（L-リシン）（PLL）；メチル-PEG（mPEG）；ポリ（アスパラギン酸）（PasP）；ポリ（L-ヒスチジン）（PLH）；ポリ（エチレンジアミン）（PEI）；ポリ（N-ビニルピロリドン）（PVP）；ポリ（L-ロイシン）（PLLeu）；デオキシコール酸（DOCA）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；ポリ（ヒドロキシブチレート）（PHB）；ポリ（エチレンオキシド）（PEO）；ポリ（ γ -ベンジル-L-グルタミン酸）（PBLG）；ホスファチジルセリン（PS）；ポリ（イソヘキシル-シアノアクリレート）（PIHCA）；ポリ（アリルアミン塩酸塩）（PAH）；ポリ（ γ -プロパルギル）（PP）；およびそれらの組合せから選択される1種または複数の後続のポリマーを含む第2のポリマーとを含むことができる。

【0225】

【0278】一部の場合、生物活性剤は、上記およびこれ以降に列挙されている生物活性剤のいずれか1つを含むことができる。一部の場合、生物活性剤は、上記およびこれ以降に列挙されている生物活性剤の2つ以上を含むことができる。一部の場合、生物活性剤は、天然もしくは合成の低分子ベースの薬物、無機物ベースの薬物、バイオ医薬、天然もしくは合成の巨大分子ベースの薬物、それらの誘導体またはそれらの組合せを含むことができる。一部の場合、生物活性剤は、タキサン、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ラロタキセル、ミラタキセル、オルタタキセル、テセタキセル、トポイソメラーゼ1（Top1）阻害剤、カンプトテシン誘導体、イリノテカン（CPT-11）、SN-38、トポテカン、トポイソメラーゼ2（Top2）阻害剤、ドキソルビシン、エトポシド、シプロフロキサシン、mTOR阻害剤、少なくとも1種のSTINGポリペプチドまたはその一部、STINGポリペプチドまたはその一部をコードする核酸、STING阻害剤、STING活性化因子、STINGアゴニスト、STINGアンタゴニスト、STINGモジュレート分子、IDO阻害剤、IDO1阻害剤またはそれらの組合せを含むことができ、mTOR阻害剤は、エベロリムス、ラパマイシン、テムシロリムス、ゾタロリムス、トリン-1、トリン-2、ビスツセルチブ、リダフォロリムス、1種もしくは複数のデュアルPI3K-mTOR阻害剤、1種もしくは複数のATP-競合的mTORC1/2阻害剤、それらの誘導体またはそれらの組合せを含む。一部の場合、生物活性剤は、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン（SN-38）を含むことができる。

【0226】

【0279】生物活性剤は、少なくとも式（1）～式（29）（図12A～図12E）を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含むことができる。

【0227】

【0280】一部の場合、生物活性剤は、式（1）

【0228】

10

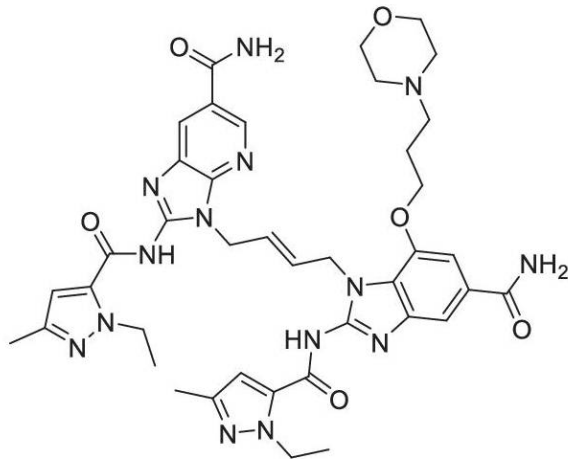
20

30

40

50

【化 1 0】



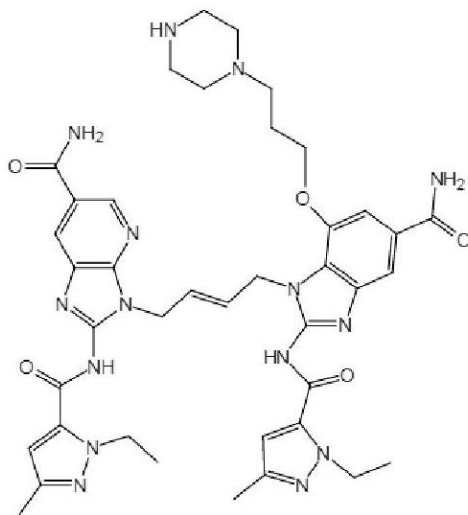
10

【 0 2 2 9】

または式 (4)

【 0 2 3 0】

【化 1 1】



20

30

【 0 2 3 1】

を有する化合物、薬学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物、それらのプロドラッグ、それらの異性体またはそれらの組合せを含むことができる。

[0281] 一部の 場合、疾患は、1 種または複数の免疫障害、感染症、がんおよびそれらの組合せを含むことができる。

【 0 2 3 2】

[0282] 一部の 場合、ポリマーは、線状部分、分岐部分またはそれらの組合せを含むポリオキサゾリン (POX) を含むことができ、該ポリオキサゾリン (POX) は、ポリ (2-オキサゾリン)、ポリ (2-メチルオキサゾリン)、ポリ (2-エチルオキサゾリン)、ポリ (2-プロピルオキサゾリン)、ポリ (イソプロピルオキサゾリン) またはそれらの組合せを含む。

40

【 0 2 3 3】

[0283] 本出願人らは、ポリマーが、H を含む第 1 の末端基をある特定の量、含むと、ナノ凝集体形成の改善が実現し得ることを予想外なことに発見した。本出願人らは、ポリマーが、本明細書において開示されている通り、H を含む第 1 の末端基をある特定の量、含むと、生成サイクル時間がより短いこと、混合エネルギーがより少ないこと、および他

50

の利益などの製造プロセスの改善が実現され得ることをさらに発見した。

【0234】

[0284]本開示は、これより、以下の非限定例において例示される。

【実施例】

【0235】

[0285]本発明は、以下の実施例においてさらに定義される。これらの例は、本発明の好ましい実施形態を示しているが、実例によって示されているに過ぎないことを理解すべきである。上記の議論およびこれらの実施例から、当業者は、本発明の必須特徴を確認することができ、趣旨およびその範囲から逸脱することなく、本発明の様々な変更および修正を行い、様々な使用および条件に本発明を適合することができる。

10

物質および測定

ポリマー

[0286]モノマー対開始剤のモル比＝60：1を有する炭化水素（ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}$ ）－修飾ランダム分岐PEOXポリマー（本明細書において、「 $\text{C}_{18}\text{PEOXABP60}$ 」）は、開始剤（ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}$ ）－Brを使用して、参照により本明細書に組み込まれている、PCT公開番号：WO2014/123791において既に記載されている通りに調製した。

【0236】

[0287]モノマー対開始剤のモル比＝60：1を有する別の炭化水素修飾ランダム分岐PEOXポリマーは、開始剤（ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$ ）－Brを使用して、上記の通りに調製した。

20

【0237】

[0288]モノマー対開始剤のモル比＝60：1を有する別の炭化水素修飾ランダム分岐PEOXポリマーは、開始剤（ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$ ）－Brを使用して、上記の通りに調製した。

【0238】

[0289]モノマー対開始剤のモル比＝60：1を有する別の炭化水素修飾ランダム分岐PEOXポリマーは、開始剤にトリフルオロ酢酸を使用して、上記の通りに調製した。

[0290]モノマー対開始剤のモル比＝60：1を有する水素修飾ランダム分岐PEOXポリマー（本明細書において、「 H-PEOXABP60 」）は、開始剤にp-トルエン

30

スルホン酸を使用して、上記の通りに調製した。

【0239】

[0291]モノマー対開始剤のモル比＝60：1を有する別の水素修飾ランダム分岐PEOXポリマーは、開始剤にトリフルオロ酢酸を使用して、上記の通りに調製した。

[0292]モノマー対開始剤のモル比＝60：1を有する水素修飾ランダム分岐PEOXポリマーは、まとめて「 H-PEOXABP60 」と称する。

【0240】

[0293]表1は、 $\text{H}(\text{H-PEOXABP60})$ および C_{18} 炭化水素（ $\text{C}_{18}\text{PEOXABP60}$ ）により修飾した様々な第1の末端を有するポリマーの非限定例の一部を示す。 H および C_{18} 炭化水素で修飾された第1の末端基の存在は、HPLCにより測定した。 H 対 C_{18} 炭化水素のモル比および H のパーセントを示す。

40

【0241】

【表 1】

表 1. 混合ポリマー実施例 H-PEOXABP60 および C₁₈PEOXABP60 の H 対 C₁₈炭化水素の比
および H の割合(モル比)

ポリマー	H 対 C ₁₈ の比(H/C ₁₈ モル比)	H の% (モルパーセント)
ポリマー1	0.10	9%
ポリマー2	0.33	25%
ポリマー3	0.52	34%
ポリマー4	0.65	39%
ポリマー5	0.76	43%
ポリマー6	0.99	50%
ポリマー7	1.02	50%
ポリマー8	1.49	60%

10

20

【0242】

【0294】ナノ凝集体を生成するために、開始剤のモル比＝60：1で、炭化水素（CH₃（CH₂）₁₇）修飾された第1の末端とH修飾された第1の末端との混合物を含むポリマー（本明細書において、「H/C₁₈PEOXABP60」）を使用した。

【0243】

【0295】H/C₁₈が約0.3を有するH/C₁₈PEOXABP60であるポリマーを、水中、第2の末端基としてヒドロキシル基により終端させた（「ポリマーA1」と本明細書において称する）。ポリマーの水溶液は、3.0～6.9の範囲のpH値を有した。必要に応じて、ポリマーの水溶液は、HClまたはNaOHを使用して、5.6～7.5または3.0～10の範囲のpH値を有するよう調節され得る。

30

【0244】

【0296】H/C₁₈が約0.4を有するH/C₁₈PEOXABP60であるポリマーを、水中、第2の末端基としてヒドロキシル基により終端させた（「ポリマーA2」と本明細書において称する）。ポリマーの水溶液は、3.0～6.9の範囲のpH値を有するよう調節され得る。ポリマーの別の水溶液は、HClまたはNaOHを使用して、7.0～10または5.6～7.5の範囲のpH値を有するよう調節され得る。

【0245】

【0297】H/C₁₈が約0.7を有するH/C₁₈PEOXABP60であるポリマーを、水中、第2の末端基としてヒドロキシル基により終端させた（「ポリマーA3」と本明細書において称する）。ポリマーの水溶液は、3.0～6.9の範囲のpH値を有した。ポリマーの水溶液は、必要に応じて、HClまたはNaOHを使用して、7.0～10または5.6～7.5の範囲のpH値を有するよう調節され得る。

40

【0246】

【0298】第2の末端基としてヒドロキシル基を有するH/C₁₈PEOXABP60ポリマーはすべて、H/C₁₈PEOXABP60-OHと称することができる。

【0299】H/C₁₈が約0.7を有するH/C₁₈PEOXABP60ポリマーを、ポリオキサゾリン反応性鎖末端とEDAのモル比が約1：10の比を有するEDAを用いて

50

終端し、一級アミンにより修飾された基を含む第2の末端基を有するポリマー（「ポリマーB1」と本明細書において称する）を生成した。ポリマーの水溶液は、7.0～10の範囲のpH値を有した。ポリマーの別の水溶液は、HClまたはNaOHを使用して、8.9～9.7の範囲のpH値を有するよう調節され得る。ポリマーの別の水溶液は、3.0～6.9の範囲のpH値を有するよう調節され得る。

【0247】

【0300】H/C₁₈が約0.4を有するH/C₁₈PEOXABP60ポリマーを、ポリオキサゾリン反応性鎖末端とEDAのモル比が約1:10の比を有するEDAを用いて終端し、一級アミンにより修飾された基を含む第2の末端基を有するポリマー（「ポリマーB2」と本明細書において称する）を生成した。ポリマーの水溶液は、7.0～10の範囲のpH値を有するよう調節され得る。ポリマーの別の水溶液は、HClまたはNaOHを使用して、3.0～10または5.6～7.5の範囲のpH値を有するよう調節され得る。

10

【0248】

【0301】H/C₁₈が約0.3を有するH/C₁₈PEOXABP60ポリマーを、ポリオキサゾリン反応性鎖末端とEDAのモル比が約1:10の比を有するEDAを用いて終端し、一級アミンにより修飾された基を含む第2の末端基を有するポリマー（「ポリマーB3」と本明細書において称する）を生成した。ポリマーの水溶液は、7.0～10の範囲のpH値を有するよう調節され得る。ポリマーの別の水溶液は、HClまたはNaOHを使用して、3.0～10または5.6～7.5の範囲のpH値を有するよう調節され得る。

20

【0249】

【0302】第2の末端基として-NH₂基を有するH/C₁₈PEOXABP60ポリマーはすべて、H/C₁₈PEOXABP60-NH₂と称することができる。

ナノ粒子の測定

【0303】様々なポリマー、ポリマーだけのナノ凝集体、および薬物誘導ポリマー-薬物ナノ凝集体のサイズを、Malvern Zetasizer Nano-ZS Zen 3600粒子サイズ分析装置（Malvern Panalytical Inc.、Westborough、MA01581、米国）を用いた動的光散乱（DLS）法によって測定した。

30

【0250】

実施例1～2

H/C₁₈PEOXABP60-A（ポリマーA1）ポリマー：ラパマイシンを有するナノ粒子

【0304】H/C₁₈PEOXABP60-A（ポリマーA1）（750mg）およびラパマイシン（150mg）を約20分間、5mLのメタノールに溶解した。次に、回転式蒸発器を使用してメタノールを除去し、乾燥ナノ凝集体を生成した。ナノ凝集体の乾燥粉末を水に再構成して、3.5mg/mLまたは5mg/mLのラパマイシン（重量比はポリマー：ラパマイシン=5:1）を含有するナノ凝集体水溶液を生成した。光散乱法（LS）測定データの例が、図11Aに示されている。ナノ凝集体は、100～約106nmの範囲のサイズであった。

40

【0251】

【0305】H/C₁₈PEOXABP60-A（ポリマーA1）（750mg）およびラパマイシン（100mg）を5mLのメタノールに溶解し、上に記載したプロセスに準拠して処理し、ポリマー：ラパマイシン=7.5:1の重量比を有する3.5mg/mLまたは5mg/mLのラパマイシンを含有するナノ凝集体水溶液を生成した。LS測定データの例が、図11Bに示されている。ナノ凝集体は、100～約102nmの範囲のサイズであった。

【0252】

【0306】ナノ凝集体水溶液をそれぞれ、0.8μmのフィルター、次に、0.22μm

50

のフィルターに通した。ろ液、すなわち滅菌ナノ凝集体を一定分量とり、使用した量に応じて24時間かけて凍結乾燥し、凍結乾燥したナノ凝集体を生成した。バイアルに栓をして、即時使用可能な白色粉末を室温で保管した。

【0253】

実施例3

H/C₁₈PEOXABP60-NH₂ (ポリマーB1) ポリマー：ラパマイシンを有するナノ粒子

[0307] H/C₁₈PEOXABP60-NH₂ (ポリマーB1) (750mg) およびラパマイシン (150mg) を5mLのメタノールに溶解し、上に記載したプロセスに準拠して処理し、ポリマー：ラパマイシン=5：1の重量比を有する5mg/mLのラパマイシンを含有するナノ凝集体水溶液を生成した。LS測定データの例が、図11Cに示されている。最終生成物中の、すなわち凍結乾燥後のナノ凝集体は、91～約112nmの範囲のサイズであった。

10

【0254】

[0308] ナノ凝集体水溶液を、0.8μmのフィルター、次に、0.22μmのフィルターに通した。ろ液、すなわち滅菌ナノ凝集体を一定分量とり、使用した量に応じて24時間かけて凍結乾燥し、凍結乾燥したナノ凝集体を生成した。バイアルに栓をして、即時使用可能な白色粉末を室温で保管した。

【0255】

実施例4

ラパマイシン安定性アッセイ

[0309] 実施例1～3において調製されたナノ凝集体の安定性を、ラパマイシンの分解生成物および不純物に関して、0～147時間の期間、室温でHPLCによって測定した。

20

【0256】

[0310] 実施例1～3において調製したナノ凝集体は、測定期間にわたり良好な安定性を有した。

実施例5

H/C₁₈PEOXABP60-A (ポリマーA1) ポリマー：式(1)を有するナノ粒子

30

[0311] 上で調製した約0.3のH/C₁₈を有するポリマーA1 (100mg) を1mLの水中、式(1)の化合物 (2mg) と混合し、上に記載した方法に準拠して処理し、ポリマー：式(1)=50：1の重量比を有する2mg/mLの式(1)を含有するナノ凝集体水溶液を生成する。

【0257】

実施例6

H/C₁₈PEOXABP60-A (ポリマーA3) ポリマー：式(1)を有するナノ粒子

[0312] 上で調製した約0.7のH/C₁₈を有するポリマーA3 (500mg) を5mLの水中、式(1)の化合物 (10mg) と混合し、上に記載した方法に準拠して処理し、ポリマー：式(1)=50：1の重量比を有する2mg/mLの式(1)を含有するナノ凝集体水溶液を生成する。

40

【0258】

実施例7

3：1～10：1のH/C₁₈PEOXABP60-NH₂ (ポリマーB3) ポリマー：パクリタキセルの比を有するナノ粒子

[0313] 一般手順として、パクリタキセルをメタノールに溶解して、最大で40mg/mLの濃度にした。ポリマーB3を個別にメタノールに溶解して、最大で100mg/mLの濃度にした。次に、2種の溶液を様々な容量で混合し、混合物中、3：1～10：1の範囲のポリマー対パクリタキセルの最終重量比がもたらされた。この混合物を続いて、

50

凍結乾燥した。

【0259】

[0314]光散乱法によって測定される凝集物のサイズの直径は、凍結乾燥前では約70 nm～90 nmの範囲であり、凍結乾燥後では、120～140 nmであった。

[0315]代替的に、パクリタキセルとポリマーB3のどちらも、アセトン、メタノールまたはエタノールなどの一般溶媒に溶解することができ、次に、攪拌または音波処理しながら水に滴下して加え、次いで、0.22 μmのフィルターで滅菌ろ過した。次に、凍結乾燥によって最終生成物を生成し、光散乱法によって凝集物のサイズを測定することができる。

【0260】

[0316]C4、C6、C12またはC22炭化水素修飾ランダム分岐PEOX、PEIおよびPPIポリマー：C4、C6、C12、C18およびC22炭化水素修飾PAMAM、PEIおよびPPIデンドリマーならびにデンドリグラフト；ならびにC4、C6、C12、C18およびC22炭化水素修飾分岐PLL／ポリマーなどの様々な疎水的に表面修飾された分岐ポリマーを使用する、他のタキサン誘導凝集物またはナノ粒子を同様に調製され得る。

【0261】

実施例8

H／C₁₈PEOXABP60-NH₂（ポリマーB3）ポリマー：パクリタキセル比7：1を有するナノ粒子

[0317]H／C₁₈PEOXABP60-NH₂（ポリマーB3）（700 mg）を9.33 mLのメタノールに溶解し、75 mg/mLの溶液を得た。15 mg/mLのパクリタキセルの溶液もまた、6.67 mLのメタノール中に100 mgを溶解することによって調製した。上記の2種の溶液を20分間、混合し、1 mLあたり6.25 mgのパクリタキセルおよび43.75 mgのポリマーを含有する溶液にし、7：1のポリマー：薬物の比を有する溶液を得た。この混合物を回転式蒸発器に置き、メタノールを除去して乾固した。得られた固体を攪拌しながら33.3 mLの水に再溶解して、3 mg/mLの最終パクリタキセル濃度にした。溶液調製物を、0.8 μmのフィルター、次に、0.22 μmのフィルターに通した。このろ液を凍結乾燥した。バイアルに栓をして、即時使用可能な白色粉末を室温で保管した。

【0262】

実施例9～11

H／C₁₈PEOXABP60-A（ポリマーA2）ポリマー：（SN-38／イリノテカン）を有するナノ粒子

[0318]H／C₁₈PEOXABP60-A（ポリマーA2）（981 mg）およびSN-38（149 mg）およびイリノテカン（97 mg）を、攪拌下、50℃で約20分間、70 mLの溶媒（THF：メタノール、6：1、v／v）に溶解した。次に、回転式蒸発器を使用して有機溶媒を除去し、乾燥ナノ凝集体を生成した。乾燥ナノ凝集体粉末を5%のグルコースに再構成し、全APIを2 mg/mL含有するナノ凝集体水溶液を生成した（SN-38／イリノテカン＝2.5／1のモル比を有する、ポリマー：（SN-38／イリノテカン）＝4：1の重量比）。LS測定データの例が、図14Aに示されている（製剤1）。ナノ凝集体は、約110 nmのサイズであった。

【0263】

[0319]H／C₁₈PEOXABP60-A（ポリマーA2）（60 mg）およびSN-38（11.4 mg）およびイリノテカン（12.2 mg）を、攪拌下、50℃で約20分間、7 mLの溶媒（THF：メタノール、6：1、v／v）に溶解した。次に、回転式蒸発器を使用して有機溶媒を除去し、乾燥ナノ凝集体を生成した。乾燥ナノ凝集体粉末を5%のグルコースに再構成し、全APIを2 mg/mL含有するナノ凝集体水溶液を生成した（SN-38／イリノテカン＝1.5／1のモル比を有する、ポリマー：（SN-38／イリノテカン）＝2.6：1の重量比）。LS測定データの例が、図14Bに示さ

10

20

30

40

50

れている（製剤２）。ナノ凝集体は、約 110 nm のサイズであった。

【0264】

[0320] H/C₁₈PEOXABP60-A（ポリマーA2）（60 mg）および SN-38（11.4 mg）およびイリノテカン（3.6 mg）を、攪拌下、50℃で約20分間、7 mL の溶媒（THF：メタノール、6：1、v/v）に溶解した。次に、回転式蒸発器を使用して有機溶媒を除去し、乾燥ナノ凝集体を生成した。乾燥ナノ凝集体粉末を5%のグルコースに再構成し、全APIを2 mg/mL含有するナノ凝集体水溶液を生成した（SN-38／イリノテカン＝5／1のモル比を有する、ポリマー：（SN-38／イリノテカン）＝4：1の重量比）。LS測定データの例が、図14Cに示されている（製剤3）。ナノ凝集体は、約120 nmのサイズであった。

10

【0265】

[0321] H/C₁₈PEOXABP60-A（ポリマーA1）（5.25 g）および SN-38（1.16 g）およびイリノテカン（1.84 g）を、攪拌下、50℃で約30分間、600 mL の溶媒（THF：メタノール、6：1、v/v）に溶解した。次に、回転式蒸発器を使用して有機溶媒を除去し、乾燥ナノ凝集体を生成した。乾燥ナノ凝集体粉末を5%のグルコースに再構成し、全APIを2 mg/mL含有するナノ凝集体水溶液を生成した（SN-38／イリノテカン＝1／1のモル比を有する、ポリマー：（SN-38／イリノテカン）＝1.75：1の重量比）。LS測定データの例が、図14Dに示されている（製剤4）。ナノ凝集体は、約94 nmのサイズであった。

20

H/C₁₈PEOXABP60-B（ポリマーB1）ポリマー：（SN-38／イリノテカン）を有するナノ粒子

[0322] H/C₁₈PEOXABP60-B（ポリマーB1）（5.25 g）および SN-38（1.83 g）およびイリノテカン（1.17 g）を、攪拌下、50℃で約30分間、600 mL の溶媒（THF：メタノール、6：1、v/v）に溶解した。次に、回転式蒸発器を使用して有機溶媒を除去し、乾燥ナノ凝集体を生成した。乾燥ナノ凝集体粉末を5%のグルコースに再構成し、全APIを2 mg/mL含有するナノ凝集体水溶液を生成した（SN-38／イリノテカン＝2.5／1のモル比を有する、ポリマー：（SN-38／イリノテカン）＝1.75：1の重量比）。LS測定データの例が、図14Eに示されている（製剤3）。ナノ凝集体は、約108 nmのサイズであった。

30

【0266】

[0323] ナノ凝集体水溶液を、0.8 μmのフィルター、次に、0.2 μmのフィルターに通した。ろ液、すなわち滅菌ナノ凝集体を一定分量とり、使用した量に応じて24～100時間かけて凍結乾燥し、凍結乾燥したナノ凝集体を生成した。バイアルに栓をして、即時使用可能な白色粉末を室温で保管した。

【0267】

実施例12

マウスにおける最大耐量（MTD）検討

[0324] 重症複合免疫不全（SCID）マウスに、実施例10～12において生成したイリノテカン／CPT-11、ナノSN-38を、MTDに達するまで様々な量で注射した。

40

【0268】

実施例13

細胞ベースの細胞毒性アッセイ

[0325] SN-38の細胞毒性について、標準インビトロ細胞毒性アッセイを使用して、HCT-116細胞系に対して試験した。細胞生存率は、Promega Cell Titer 96 Aqueous Oneキットを使用して評価した。総合的に、ナノ製剤化SN-38は、細胞に対する毒性がイリノテカンよりも約250倍、高く、HCT-116細胞に対して、約0.13 μMで半数効果濃度（EC₅₀）を示した一方、イリノテカンは、約32.6 μMのEC₅₀を有した（図15）。ナノSN-38：ポリマー：SN-38＝4：1で上の実施例において生成したもの；SN-38／イリノテカン混合

50

物：SN-38およびイリノテカンの4：1のモル比の物理混合物をDMSOに溶解したもの；SN-38対照：SN-38をDMSO（ジメチルスルホキシド）に溶解したもの；およびイリノテカン対照：イリノテカンに水を溶解したものを細胞に対して試験した。代表的な測定データが図15および表2に示されている。

【0269】

【表2】

表2. 細胞毒性データ

製剤	細胞系	EC ₅₀ (μM)
ナノ SN-38 (4:1)	HCT-116	0.13
SN-38/イリノテカン混合物	HCT-116	0.11
イリノテカン対照	HCT-116	32.6
SN-38 対照	HCT-116	0.10

10

【0270】

実施例14

H/C₁₈PEOXABP60-A（ポリマーA1）ポリマー：式（1）を有するナノ粒子

【0326】上の通りに調製した約0.4のH/C₁₈を有するポリマーA1（200mg）を水に溶解して、100mg/gの溶液を作製した。このポリマー溶液に、式（1）の化合物（8mg）を加え、この混合物を上に記載した方法に準拠して処理し、ポリマー：式（1）=25：1の重量比を有する2mg/mLの式（1）を含有するナノ凝集体水溶液を生成した。この溶液を0.8μmのフィルター、次に0.22μmのフィルターに通してろ過し、次に、20～100時間かけて凍結乾燥し、凍結乾燥粉末（power）を得た。バイアルに栓をして、即時使用可能な白色粉末を室温で保管した。

20

【0271】

【0327】上の通りに調製した約0.4のH/C₁₈を有するポリマーA1（400mg）を水に溶解して、100mg/gの溶液を作製した。このポリマー溶液に、式（1）の化合物（8mg）を加え、この混合物を上に記載した方法に準拠して処理し、ポリマー：式（1）=50：1の重量比を有する2mg/mLの式（1）を含有するナノ凝集体水溶液を生成した。この溶液を0.8μmのフィルター、次に0.22μmのフィルターに通してろ過し、次に、20～100時間かけて凍結乾燥し、凍結乾燥粉末を得た。バイアルに栓をして、即時使用可能な白色粉末を室温で保管した。

30

H/C₁₈PEOXABP60-A（ポリマーA2）ポリマー：式（1）を有するナノ粒子

【0328】上の通りに調製した約0.4のH/C₁₈を有するポリマーA2（400mg）を水に溶解して、100mg/gの溶液を作製した。このポリマー溶液に、式（1）の化合物（8mg）を加え、この混合物を上に記載した方法に準拠して処理し、ポリマー：式（1）=50：1の重量比を有する2mg/mLの式（1）を含有するナノ凝集体水溶液を生成した。この溶液を0.8μmのフィルター、次に0.22μmのフィルターに通してろ過し、次に、20～100時間かけて凍結乾燥し、凍結乾燥粉末を得た。バイアルに栓をして、即時使用可能な白色粉末を室温で保管した。

40

【0272】

【0329】上の通りに調製した約0.7のH/C₁₈を有するポリマーA3（400mg）を水に溶解して、100mg/gの溶液を作製した。このポリマー溶液に、式（1）の化合物（8mg）を加え、この混合物を上に記載した方法に準拠して処理し、ポリマー：式（1）=50：1の重量比を有する2mg/mLの式（1）を含有するナノ凝集体水溶液を生成した。この溶液を0.8μmのフィルター、次に0.22μmのフィルターに通してろ過し、次に、20～100時間かけて凍結乾燥し、凍結乾燥粉末を得た。バイアル

50

に栓をして、即時使用可能な白色粉末を室温で保管した。

【0273】

実施例15

[0330]上の通りに調製した約0.3のH/C18を有するポリマーB3(400mg)を水に溶解して、100mg/gの溶液を作製した。このポリマー溶液に、式(1)の化合物(8mg)を加え、この混合物を上に記載した方法に準拠して処理し、ポリマー：式(1)=50：1の重量比を有する2mg/mLの式(1)を含有するナノ凝集体水溶液を生成した。この溶液を0.8μmのフィルター、次に0.22μmのフィルターに通してろ過し、次に、20～100時間かけて凍結乾燥し、凍結乾燥粉末を得た。バイアルに栓をして、即時使用可能な白色粉末を室温で保管した。

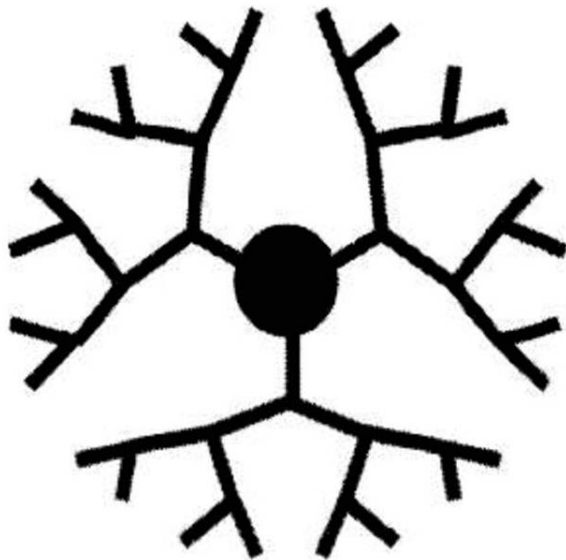
10

【0274】

[0331]上の通りに調製した約0.3のH/C18を有するポリマーB3(200mg)を水に溶解して、100mg/gの溶液を作製した。このポリマー溶液に、式(1)の化合物(8mg)を加え、この混合物を上に記載した方法に準拠して処理し、ポリマー：式(1)=25：1の重量比を有する2mg/mLの式(1)を含有するナノ凝集体水溶液を生成した。この溶液を0.8μmのフィルター、次に0.22μmのフィルターに通してろ過し、次に、20～100時間かけて凍結乾燥し、凍結乾燥粉末を得た。バイアルに栓をして、即時使用可能な白色粉末を室温で保管した。

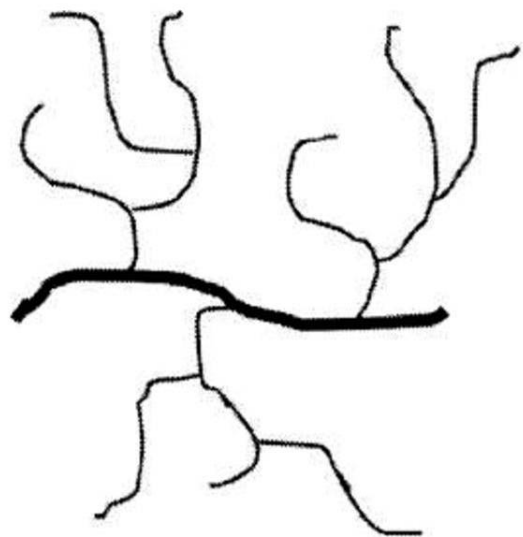
【図面】

【図1A】



デンドリマー

【図1B】



デンドリグラフト

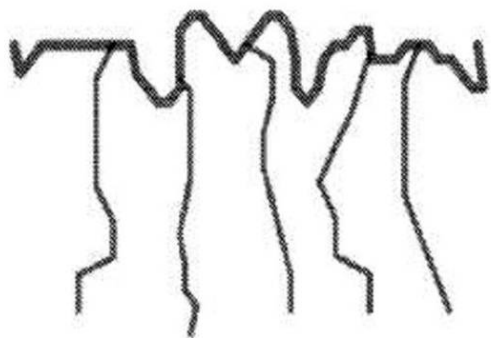
20

30

40

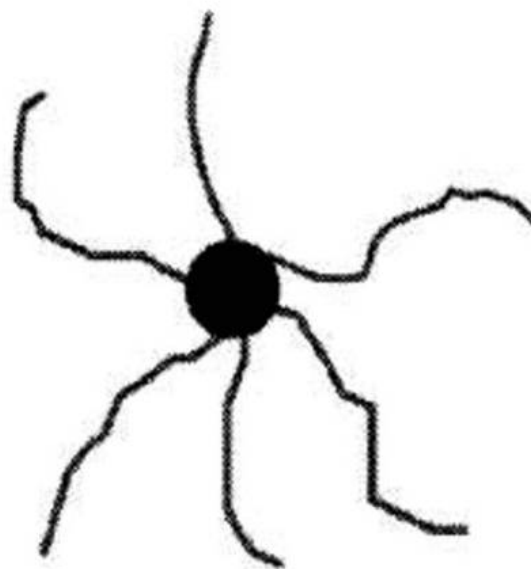
50

【図 1 C】



規則コーム分岐体

【図 1 D】

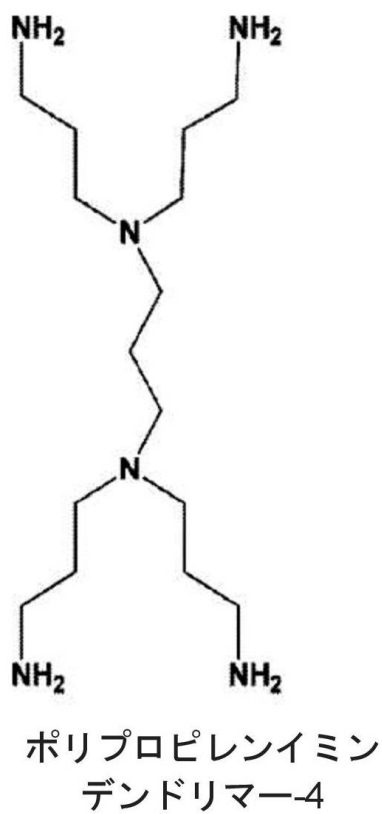


スター分岐

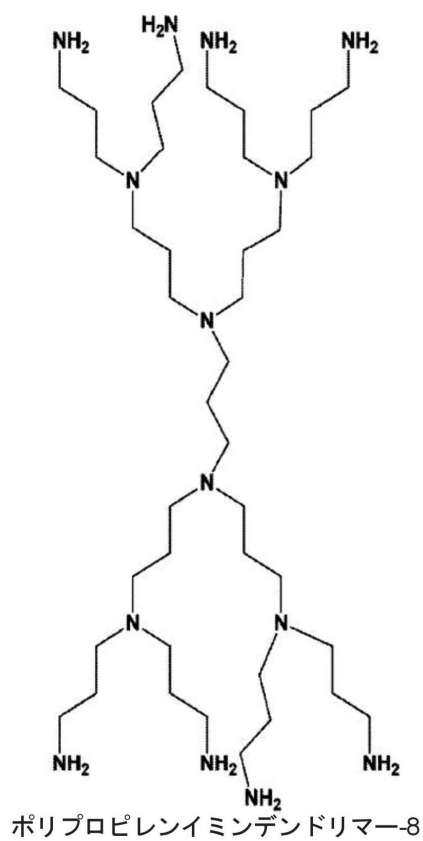
10

20

【図 2 A】



【図 2 B】

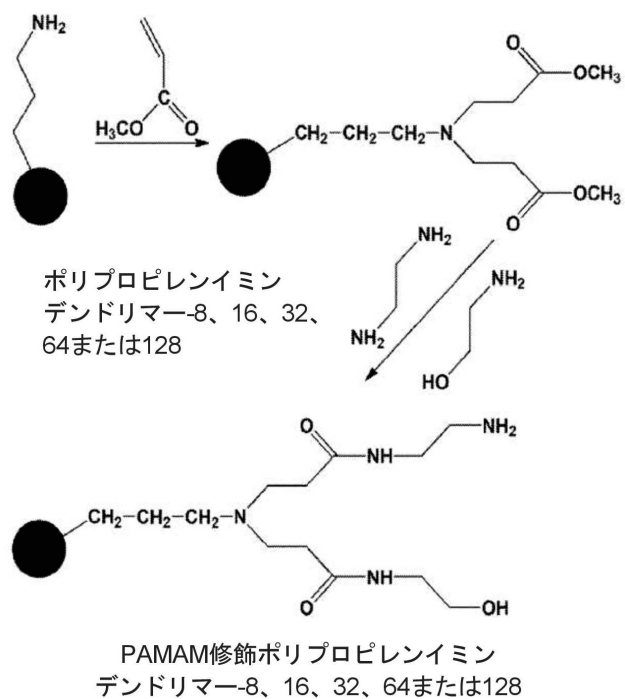


30

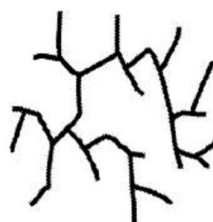
40

50

【圖 3】

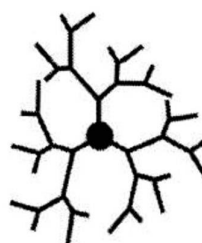


【圖 4】



ランダムABP

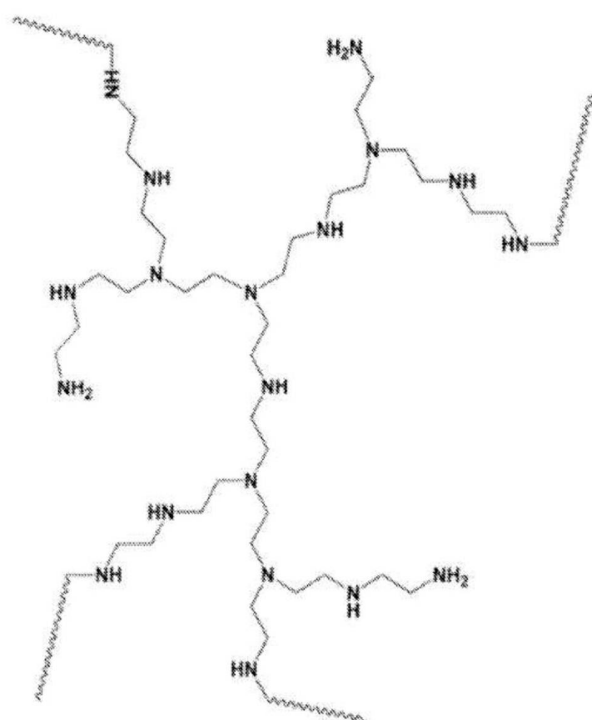
4 A



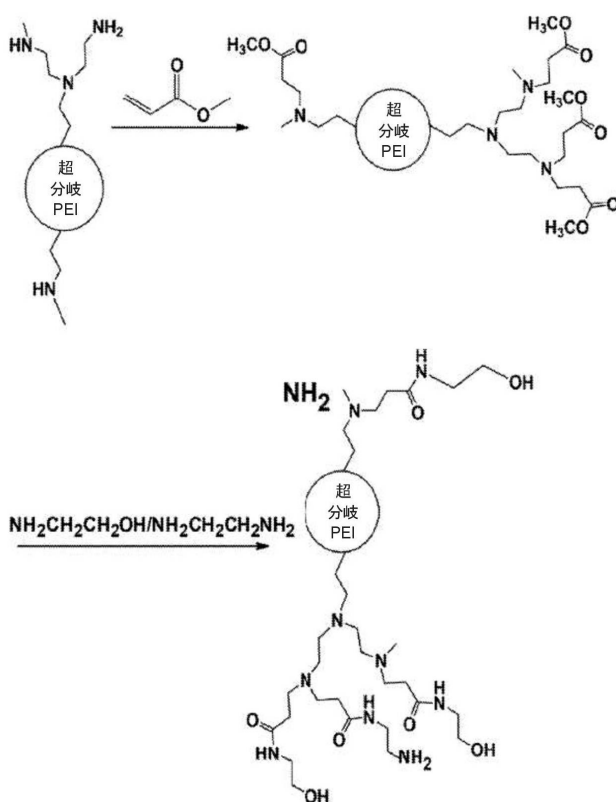
規則ABP

4 B

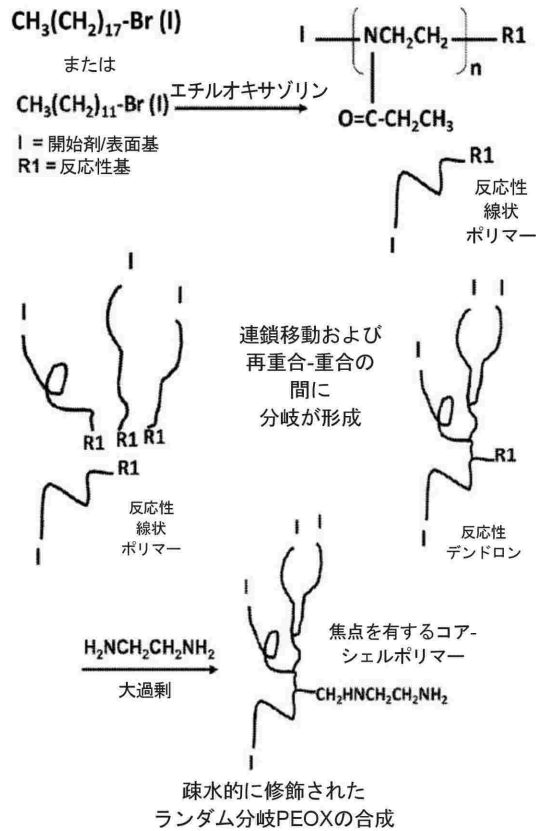
【図 5】



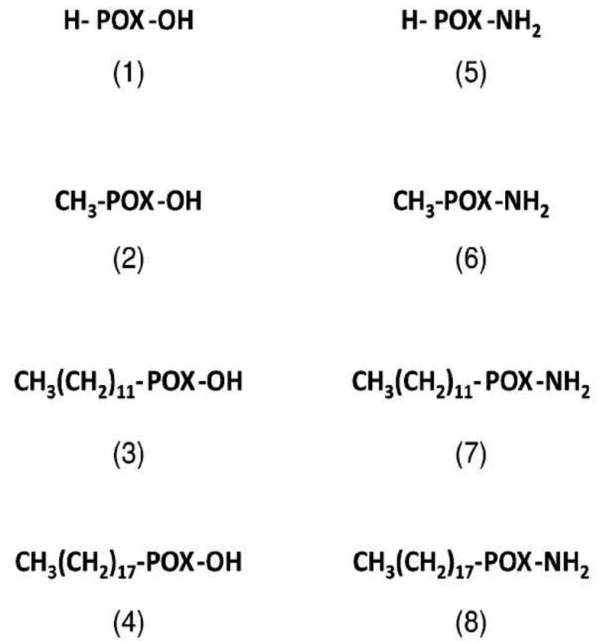
【図 6 A】



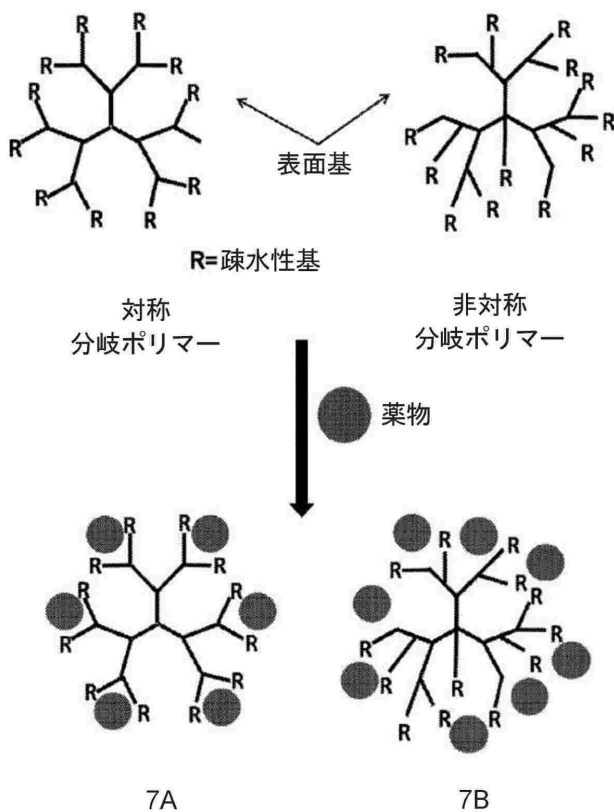
【図 6 B】



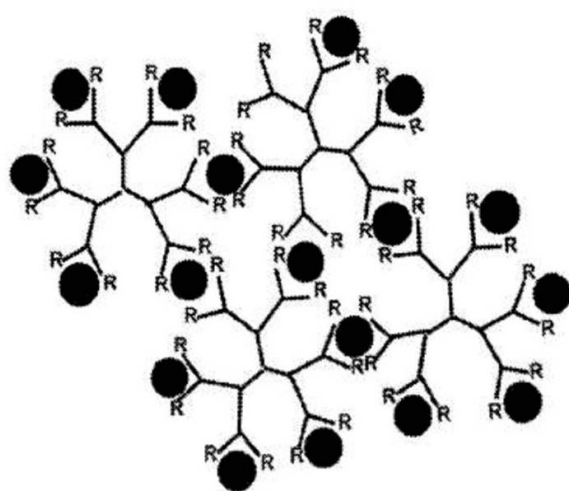
【図 6 C】



【図 7】



【図 8】



10

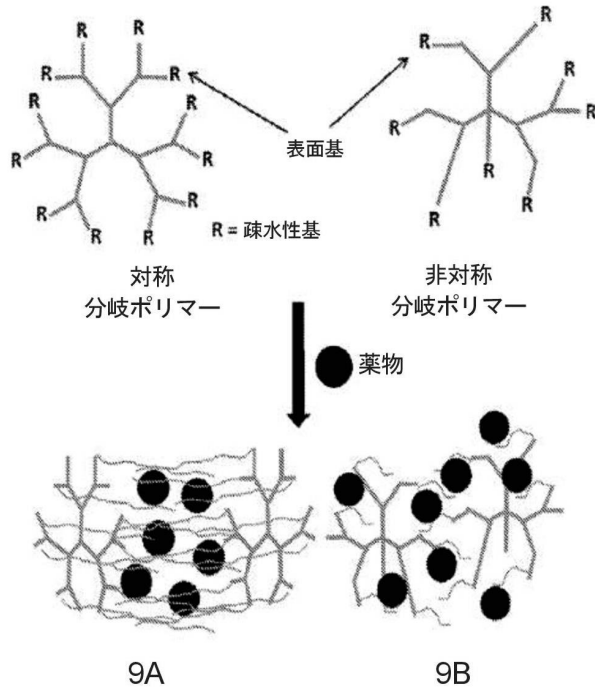
20

30

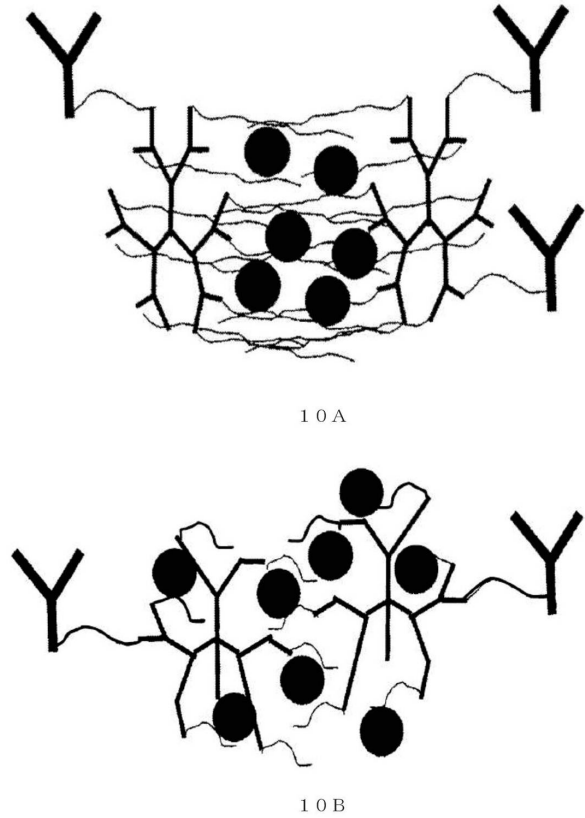
40

50

【図 9】



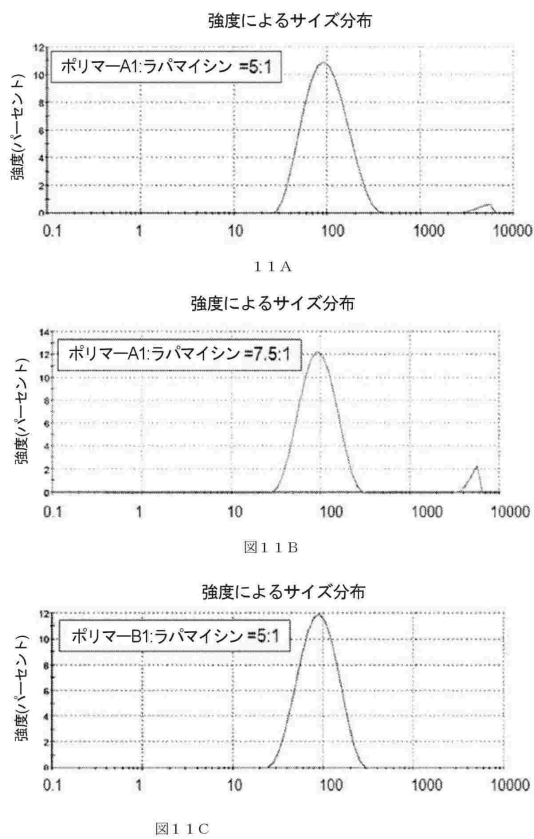
【図 10】



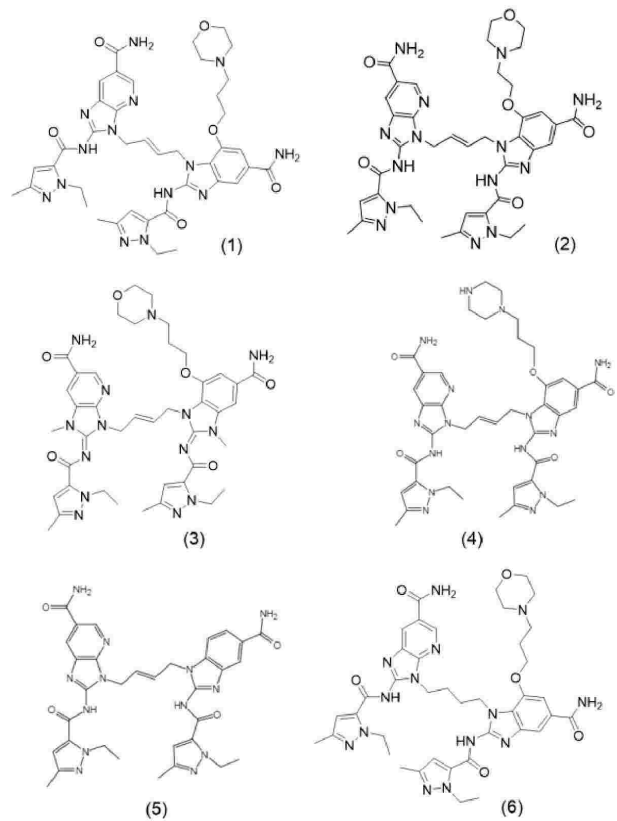
10

20

【図 11】



【図 12 A】

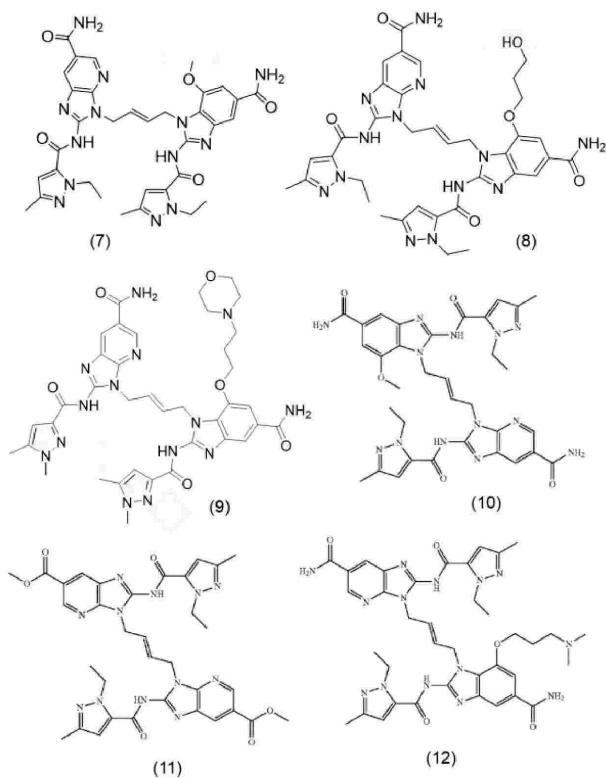


30

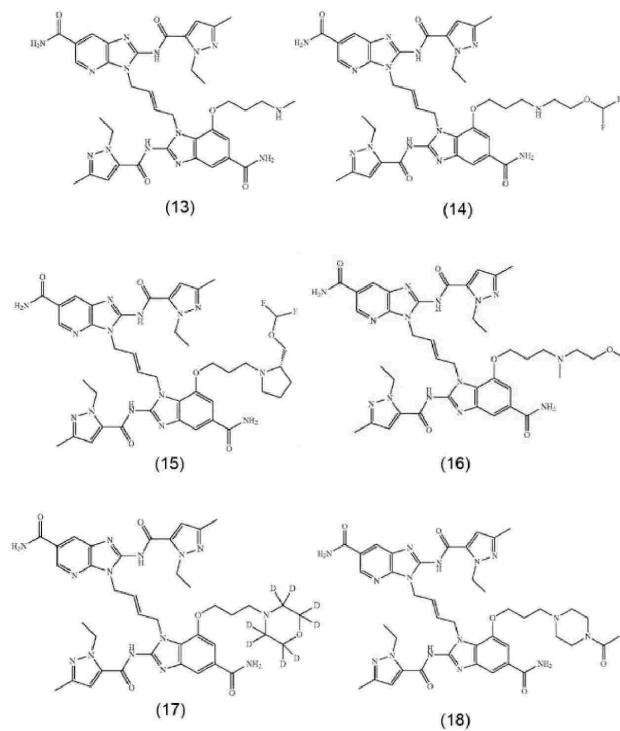
40

50

【図 12 B】



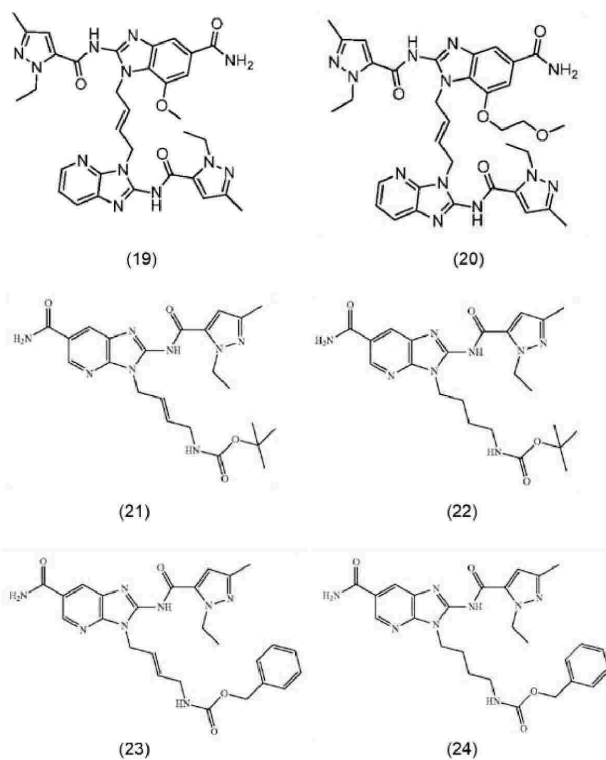
【図 12 C】



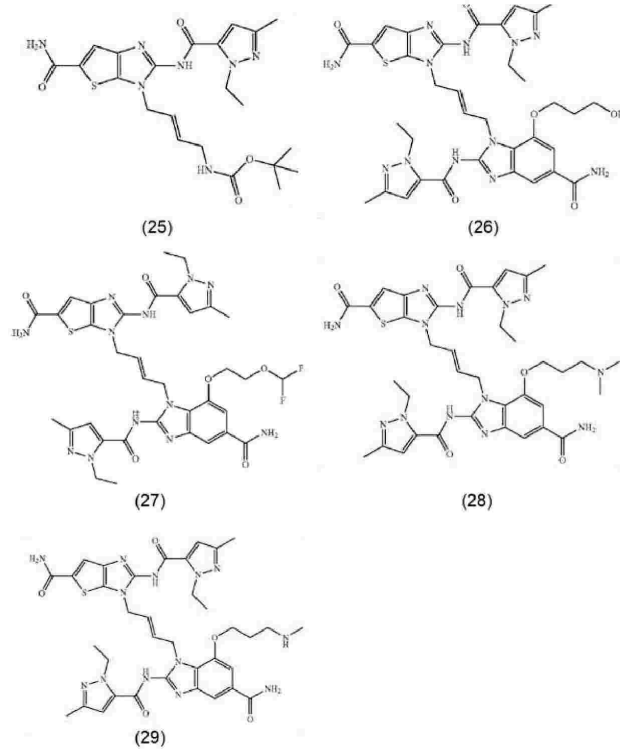
10

20

【図 12 D】



【図 12 E】

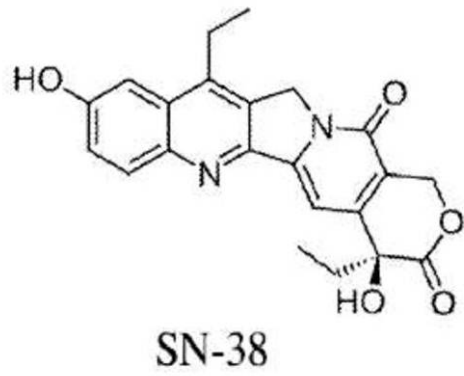


30

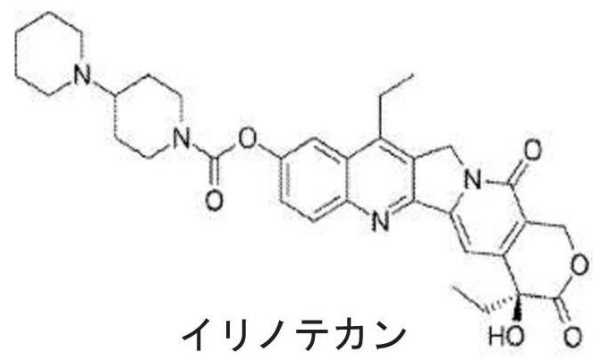
40

50

【図 13 A】

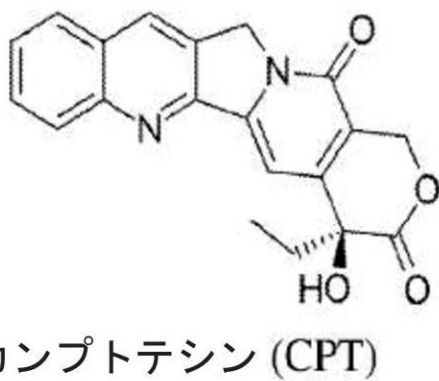


【図 13 B】



10

【図 13 C】

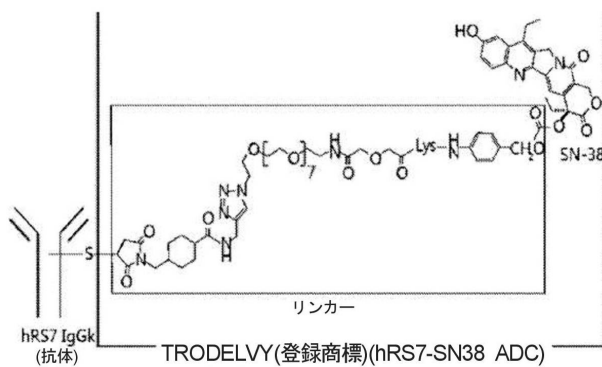


【図 13 D】

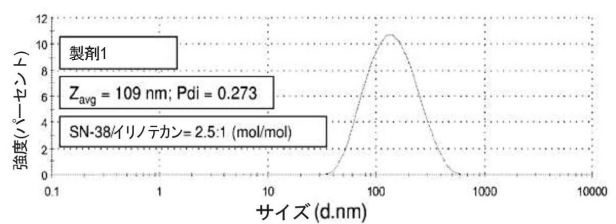


20

【図 13 E】



【図 14 A】

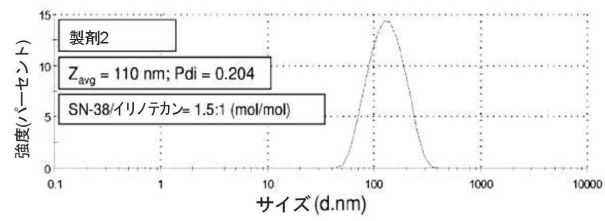


30

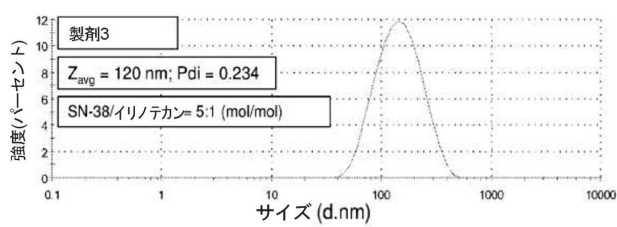
40

50

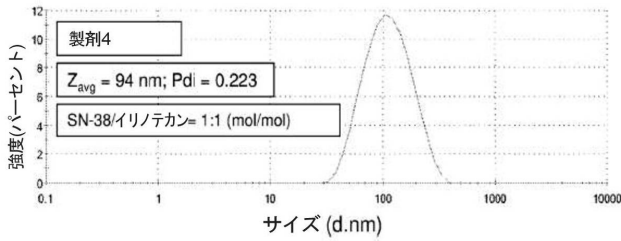
【図 1 4 B】



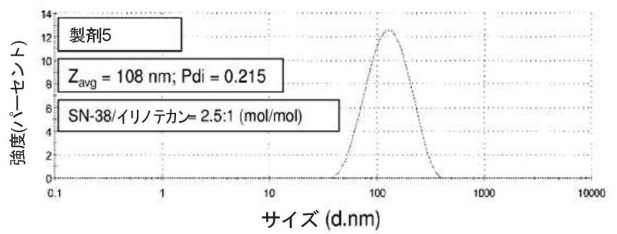
【図 1 4 C】



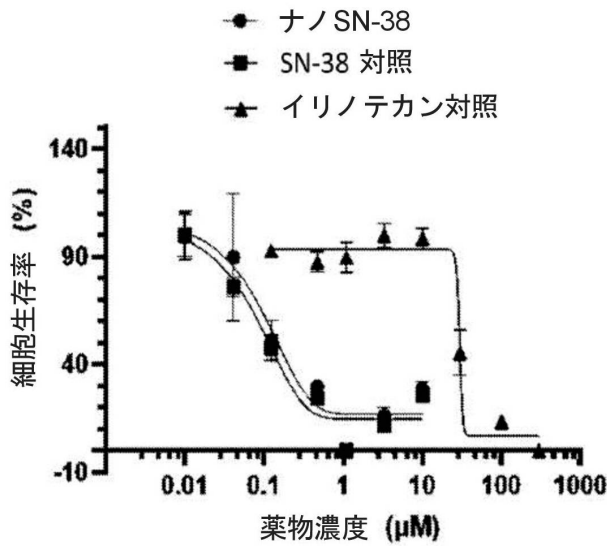
【図 1 4 D】



【図 1 4 E】



【図 1 5】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 23/15121
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 47/50, A61K 47/56, A61K 47/60 (2023.01) ADD. A61K 47/51 (2023.01) CPC - INV. A61K 47/50, A61K 47/56, A61K 47/60 ADD. A61K 47/51 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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0366818 A1 (ANP Technologies Inc) 24 December 2015 (24.12.2015); p13 Abstract para[0001] para[0023] para[0029] para[0066] para[0104] para[0167]	1-5, and 51-54
L	US 2014/0158931 A1 (Foncellet et al.) 12 June 2014 (12.06.2014); para[0030]	1-5, and 51-54
A	US 2020/0399130 A1 (HITACHI ZOSEN CORPORATION) 24 December 2020 (24.12.2020); entire document	1-5, and 51-54
A	WO 2004/097853 A1 (Carbon Nanotechnologies, Inc.) 11 November 2004 (11.11.2004); entire document	1-5, and 51-54
P/A	WO 2022/174171 A1 (ANP Technologies Inc) 18 August 2022 (18.08.2022); entire document	1-5, and 51-54
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the International application "E" earlier application or patent but 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 "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 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 May 2023		Date of mailing of the international search report JUL 27 2023
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. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/15121

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 6-25, 31-50, 55-65, and 70-79
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See Supplemental Box

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-5, and 51-54

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/15121

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-5, and 51-54 drawn to a pharmaceutical composition comprising: a nanoaggregate comprising a polymer and at least one bioactive agent that is water insoluble or poorly water soluble; and optionally a pharmaceutical suitable carrier; wherein said pharmaceutical composition is soluble in an aqueous solution to produce at least 1 mg/mL of said bioactive agent in said aqueous solution; wherein said polymer is water soluble; and wherein said polymer comprises: a first polymer comprising at least one first terminal group modified with H or a hydrophobic moiety and a second terminal group modified with a hydrophilic moiety, wherein said first terminal group comprises in a range of from 1% to 99% of H and 1% to 99% of said hydrophobic moiety that comprises saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon having 1 to about 22 carbons, an aromatic hydrocarbon, or a combination thereof, and said second terminal group comprises a group modified by an amine, amide, imine, imide, carboxyl, hydroxyl, ester, ether, acetate, phosphate, ketone, aldehyde, sulfonate, or a combination thereof; or a second polymer comprising one or more hydroxyl dendrimers (HD); ethylene diamine-core poly(amidoamine) (PAMAM) hydroxylterminated generation-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 dendrimers, or a combination thereof; poly(ethylene glycol) (PEG); poly(lactic acid) (PLA); poly(lactico-glycolic acid) (PLGA); poly(propylene oxide) (PPO); poly(caprolactone) (PCL); Pluronic® (PPO-PEO); poly(L-glutamic acid) (PGA); poly(L-phenylalanine ethyl ester) (PAE); poly(L-lysine) (PLL); methyl-PEG (mPEG); poly(aspartamic acid) (PasP); poly(L-histidine) (PLH); poly(ethylene amine) (PEI); poly(N-vinylpyrrolidone) (PVP); poly(L-leucine) (PLLau); deoxycholic acid (DOCA); hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC); poly(hydroxy butyrate) (FHB); poly(ethylene oxide) (PEO); poly(L-benzyl-L-glutamate) (PBLG); phosphatidylserine (PS); poly(isohexyl-cyanoacrylate) (PIHCA); poly(allylamine hydrochloride) (PAH); poly(y-propargyl) (PP); or a combination thereof.

Group II: Claims 25-30, and 68-69 drawn to a method for treating or preventing a disease of a subject in need thereof, said method comprising administering said subject with an effective dose of a pharmaceutical composition comprising: a nanoaggregate comprising a polymer and at least one bioactive agent that is water insoluble or poorly water soluble; and optionally a pharmaceutical suitable carrier; wherein said pharmaceutical composition is soluble in an aqueous solution to produce at least 1 mg/mL of said bioactive agent in said aqueous solution; wherein said polymer is water soluble; and wherein said polymer comprises: a first polymer comprising at least one first terminal group modified with H or a hydrophobic moiety and a second terminal group modified with a hydrophilic moiety, wherein said first terminal group comprises in a range of from 1% to 99% of H and 1% to 99% of said hydrophobic moiety that comprises saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon having 1 to about 22 carbons, an aromatic hydrocarbon, or a combination thereof, and said second terminal group comprises a group modified by an amine, amide, imine, imide, carboxyl, hydroxyl, ester, ether, acetate, phosphate, ketone, aldehyde, sulfonate, or a combination thereof; or a second polymer comprising one or more hydroxyl dendrimers (HD); ethylene diamine-core poly(amidoamine) (PAMAM) hydroxylterminated generation-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 dendrimers, or a combination thereof; poly(ethylene glycol) (PEG); poly(lactic acid) (PLA); poly(lactico-glycolic acid) (PLGA); poly(propylene oxide) (PPO); poly(caprolactone) (PCL); Pluronic® (PPO-PEO); poly(L-glutamic acid) (PGA); poly(L-phenylalanine ethyl ester) (PAE); poly(L-lysine) (PLL); methyl-PEG (mPEG); poly(aspartamic acid) (PasP); poly(L-histidine) (PLH); poly(ethylene amine) (PEI); poly(N-vinylpyrrolidone) (PVP); poly(L-leucine) (PLLau); deoxycholic acid (DOCA); hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC); poly(hydroxy butyrate) (FHB); poly(ethylene oxide) (PEO); poly(L-benzyl-L-glutamate) (PBLG); phosphatidylserine (PS); poly(isohexyl-cyanoacrylate) (PIHCA); poly(allylamine hydrochloride) (PAH); poly(y-propargyl) (PP); or a combination thereof.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Group II requires a method for treating or preventing a disease of a subject in need thereof, not required by Group I

Shared Common Features

Groups I-II share technical feature of a pharmaceutical composition comprising: a nanoaggregate comprising a polymer and at least one bioactive agent that is water insoluble or poorly water soluble; and optionally a pharmaceutical suitable carrier; wherein said pharmaceutical composition is soluble in an aqueous solution to produce at least 1 mg/mL of said bioactive agent in said aqueous solution; wherein said polymer is water soluble; and wherein said polymer comprises: a first polymer comprising at least one first terminal group modified with H or a hydrophobic moiety and a second terminal group modified with a hydrophilic moiety, wherein said first terminal group comprises in a range of from 1% to 99% of H and 1% to 99% of said hydrophobic moiety that comprises saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon having 1 to about 22 carbons, an aromatic hydrocarbon, or a combination thereof, and said second terminal group comprises a group modified by an amine, amide, imine, imide, carboxyl, hydroxyl, ester, ether, acetate, phosphate, ketone, aldehyde, sulfonate, or a combination thereof; or a second polymer comprising one or more hydroxyl dendrimers (HD); ethylene diamine-core poly(amidoamine) (PAMAM) hydroxylterminated generation-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 dendrimers, or a combination thereof; poly(ethylene glycol) (PEG); poly(lactic acid) (PLA); poly(lactico-glycolic acid) (PLGA); poly(propylene oxide) (PPO); poly(caprolactone) (PCL); Pluronic® (PPO-PEO); poly(L-glutamic acid) (PGA); poly(L-phenylalanine ethyl ester) (PAE); poly(L-lysine) (PLL); methyl-PEG (mPEG); poly(aspartamic acid) (PasP); poly(L-histidine) (PLH); poly(ethylene amine) (PEI); poly(N-vinylpyrrolidone) (PVP); poly(L-leucine) (PLLau); deoxycholic acid (DOCA); hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC); poly(hydroxy butyrate) (FHB); poly(ethylene oxide) (PEO); poly(L-benzyl-L-glutamate) (PBLG); phosphatidylserine (PS); poly(isohexyl-cyanoacrylate) (PIHCA); poly(allylamine hydrochloride) (PAH); poly(y-propargyl) (PP); or a combination thereof.

Continues in the next page

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/15121

However, these shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature as being obvious over US 2015/0386818 A1 to ANP Technologies Inc (hereinafter 'ANP'). ANP teaches a pharmaceutical composition (para[0104] "A pharmaceutical composition of the disclosure for use as disclosed herein is formulated to be compatible with the intended route of administration") comprising: a nanoaggregate comprising a polymer and at least one bioactive agent that is water insoluble or poorly water soluble (Abstract "Symmetrically and asymmetrically branched homopolymers are modified at the surface level with functional groups that enable forming aggregates with a taxane, such as, paclitaxel and its derivatives, which are water insoluble or poorly water soluble. The aggregates are formed by interaction of a taxane and a homopolymer", para[0066] "The size of the aggregates described in the disclosure ranges from between about 10 to about 500 nm in diameter, from about 30 nm to about 300 nm in diameter"); and wherein said pharmaceutical composition is soluble in an aqueous solution to produce at least 1 mg/mL of said bioactive agent in said aqueous solution (para[0167] "The resultant solid was redissolved with stirring in 33.3 ml of water to a final paclitaxel concentration of 3 mg/mL."); wherein said polymer is water soluble (p13, right col 2nd para "Nanoparticle with a 7:1 C18PEOXABP60 Polymer:Paclitaxel Ratio", para[0005] "polyethyloxazoline (PEOX)"; polyethyloxazoline is water-soluble, US 2014/0158931 A1 to Poncalet et al. (hereinafter 'Poncalet'), para[0030] "According to a second embodiment, the water-soluble polymer is poly(2-ethyloxazoline)"), but does not teach wherein said polymer comprises: a first polymer comprising at least one first terminal group modified with H or a hydrophobic moiety and a second terminal group modified with a hydrophilic moiety, wherein said first terminal group comprises in a range of from 1% to 99% of H and 1% to 99% of said hydrophobic moiety that comprises saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon from 1 to about 22 carbons, an aromatic hydrocarbon, or a combination thereof, and said second terminal group comprises a group modified by an amine, amide, imine, imide, carboxyl, hydroxyl, ester, ether, acetate, phosphate, ketone, aldehyde, sulfonate, or a combination thereof; or a second polymer comprising one or more hydroxyl dendrimers (HD); ethylene diamine-core poly(amidoamine) (PAMAM) hydroxylterminated generation-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 dendrimers, or a combination thereof; poly(ethylene glycol) (PEG); poly(lactic acid) (PLA); poly(lactico-glycolic acid) (PLGA); poly(propylene oxide) (PPO); poly(caprolactone) (PCL); Pluronic® (PPO-PEO); poly(L-glutamic acid) (PGA); poly(L-phenylalanine ethyl ester) (PAE); poly(L-Lysine) (PLL); methyl-PEG (mPEG); poly(aspartic acid) (PasP); poly(L-histidine) (PLH); poly(ethylene amine) (PEI); poly(N-vinylpyrrolidone) (PVP); poly(L-Leucine) (PLLau); deoxycholic acid (DOCA); hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC); poly(hydroxy butyrate) (FHB); poly(ethylene oxide) (PEO); poly(L-benzyl-L-glutamate) (PBLG); phosphatidylserine (PS); poly(isohexyl-cyanoacrylate) (PIHCA), poly(allylamine hydrochloride) (PAH); poly(L-propargyl) (PP); or a combination thereof. However, ANP further teaches wherein said polymer can comprise poly(ethylene amine) (PEI) (para[0001] "The present disclosure relates to a surface-modified branched polymer (MBP) or a linear polymer, which can either be a surface-modified symmetrically branched polymer (SBP); a surface-modified asymmetrically branched polymer (ABP); or a linear polymer with at least one chain end modified with a hydrophobic group, which on exposure to a water insoluble or poorly water soluble taxane forms a composite nanoparticle or nanoaggregate", para[0023] "In another aspect of the disclosure, the SBP includes, but is not limited to, PAA dendrimers; PEI dendrimers; PPI dendrimers; polyether dendrimers; polyester dendrimers; comb-branched/star-branched polymers, such as, PAA, polyethyleneoxide (PEO), polyethyleneglycol (PEG), PMOX, PEOX, polymethylmethacrylate (PMA), polystyrene, polybutadiene, polyisoprene and polydimethylsiloxane; comb-branched dendrigrafts, such as, PEOX, PMOX, polypropyloxazoline (PPOX), polybutyloxazoline, PEI, PAA; and so on"). Thus, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to be motivated to formulate the composition comprising poly(ethylene amine) (PEI) by routine experimentation, in order to find the most effective composition.

As the technical features were known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups. Groups I-II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 continued: claims 6-25, 31-50, 55-85, and 70-79 are determined unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/30 (2006.01)	A 6 1 K	47/30
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496

(32)優先日 令和4年11月3日(2022.11.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 宮脇 薫

(72)発明者 イン, レイ

アメリカ合衆国デラウェア州1 9 7 1 1, ニューアーク, インターチェンジ・ブルバード 8 2 4

(72)発明者 パン, ジン

アメリカ合衆国デラウェア州1 9 7 1 1, ニューアーク, インターチェンジ・ブルバード 8 2 4

(72)発明者 チャン, ユーベイ

アメリカ合衆国デラウェア州1 9 7 1 1, ニューアーク, インターチェンジ・ブルバード 8 2 4

(72)発明者 チ, カイ

アメリカ合衆国デラウェア州1 9 7 1 1, ニューアーク, インターチェンジ・ブルバード 8 2 4

(72)発明者 サン, クン

アメリカ合衆国デラウェア州1 9 7 1 1, ニューアーク, インターチェンジ・ブルバード 8 2 4

(72)発明者 ワン, リン

アメリカ合衆国デラウェア州1 9 7 1 1, ニューアーク, インターチェンジ・ブルバード 8 2 4

(72)発明者 ヴォウ, ジイン

アメリカ合衆国デラウェア州1 9 7 1 1, ニューアーク, インターチェンジ・ブルバード 8 2 4

F ターム (参考) 4C076 AA12 AA95 CC07 CC27 CC31 CC41 DD60 DD63 EE10 EE16

EE23 EE24 EE26 EE32 FF15 GG06

4C084 AA17 MA05 NA02 NA05 NA13 ZB071 ZB072 ZB261 ZB262 ZB311
ZB3124C086 AA01 AA02 CB05 MA02 MA05 NA02 NA05 NA13 ZB07 ZB26
ZB31