

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第3区分  
 【発行日】平成29年4月20日(2017.4.20)

【公表番号】特表2016-515158(P2016-515158A)  
 【公表日】平成28年5月26日(2016.5.26)  
 【年通号数】公開・登録公報2016-032  
 【出願番号】特願2016-502420(P2016-502420)  
 【国際特許分類】

C 0 8 F 8/30 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/16 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/32 (2006.01)  
 A 6 1 K 49/04 (2006.01)  
 C 0 8 F 16/00 (2006.01)  
 C 0 8 F 216/38 (2006.01)

【 F I 】

C 0 8 F 8/30  
 A 6 1 K 9/16  
 A 6 1 K 47/32  
 A 6 1 K 49/04 K  
 C 0 8 F 16/00 5 1 0  
 C 0 8 F 216/38

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月13日(2017.3.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

カルボニルジイミダゾール又はカルボジイミドとの求核置換反応に対して活性化される活性化ヒドロゲルビーズ。

【請求項2】

前記ヒドロゲルは、ポリヒドロキシポリマー、例えばポリビニルアルコール(PVA)又はビニルアルコール共重合体を含む、請求項1に記載の活性化ヒドロゲルビーズ。

【請求項3】

前記ヒドロゲルは、1,2-ジオール及び/又は1,3-ジオールの構造を含有するポリマー骨格を有することにより、アクリル系モノマーと架橋できる、請求項1又は2に記載の活性化ヒドロゲルビーズ。

【請求項4】

前記アクリル系モノマーは、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸(AMPS)である、請求項3に記載の活性化ヒドロゲルビーズ。

【請求項5】

予め形成されたヒドロゲルビーズの上及び/又は内のヒドロキシ部分は、カルボニルジイミダゾールと反応することで活性化される請求項1~4のいずれか1項に記載の活性化ヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 6】

( i ) ヒドロゲルビーズを、膨潤したまで、有機溶媒に浮遊させるステップと、  
( i i ) 触媒量の塩基の存在下で、かつ無水条件で、カルボニルジイミダゾール又はカルボジイミドを溶媒中の膨潤ビーズの懸濁液に添加することにより、活性化を実現するステップとを含む、  
請求項 5 に対してヒドロゲルビーズを活性化する方法。

## 【請求項 7】

( i i i ) 前記活性化ビーズをろ過しかつ有機溶媒で洗浄することにより、精製活性化ビーズを提供するステップ、をさらに含む、  
請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

活性化ビーズのイミダゾール又はジイミド官能基に対して反応性を有するヨウ素化合物と結合した請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の活性化ヒドロゲルビーズを含む、放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 9】

前記ヨウ素化合物は、ヨウ素化アルコール類、ヨウ素化アミン類又はヨウ素化カルボン酸類である、  
請求項 8 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 10】

前記ヨウ素化合物はヨウ素化アルコール類である、  
請求項 8 又は 9 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 11】

前記ヨウ素化アルコール類は、トリオードベンジルアルコール又はトリオードフェニルアルコールである、  
請求項 10 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 12】

前記ヨウ素化合物は、2, 3, 5 - トリオードベンジルアルコールである、  
請求項 10 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 13】

請求項 1 ~ 5 に記載の活性化ヒドロゲルビーズを含み、かつ少なくとも二つの炭素原子を有する脂肪族炭素鎖を含む末端双官能リンカーでそのイミド又はイミダゾール官能基に結合された、  
反応性ヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 14】

末端双官能リンカーの二つの官能基はイミド又はイミダゾールと反応する、  
請求項 13 に記載の反応性ヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 15】

前記双官能リンカーの前記官能基又は反応性部分は、アミン、カルボン酸及びアルコールのうち 1 種又は複数種を含む、  
請求項 13 又は 14 に記載の反応性ヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 16】

前記双官能リンカーはジアミノアルカンである、  
請求項 13 ~ 15 に記載の反応性ヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 17】

双官能リンカーは、一般式  $H_2N(CH_2)_nNH_2$  を有し、ここで、 $n$  は 2 ~ 20 のいずれの数字も含む、  
請求項 16 に記載の反応性ヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 18】

$n$  は 2 ~ 10 個の炭素原子である、  
請求項 16 に記載の反応性ヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 19】

n は 2 ~ 4 個の炭素原子である、  
請求項 16 に記載の反応性ヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 20】

請求項 13 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の反応性ヒドロゲルビーズを含み、かつ前記双官能リンカーでヨウ素化合物に共有結合された、  
放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 21】

前記ヨウ素化合物は、ヨウ素化アルコール類、ヨウ素化アミン類又はヨウ素化カルボン酸類である、  
請求項 20 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 22】

前記ヨウ素化合物は、2, 3, 5 - トリヨウ化安息香酸である、  
請求項 20 又は 21 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 23】

予め形成されたヒドロゲルビーズ上の、芳香族ヨウ素含有化合物と反応した官能基を含む、  
放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 24】

前記ヨウ素含有化合物は、ヨウ素化ベンジルアルコール又はヨウ素化フェニルアルコール、又はヨウ素化安息香酸である、  
請求項 23 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 25】

前記ヨウ素含有化合物は、2, 3, 5 - トリヨウ化安息香酸である、  
請求項 23 又は 24 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 26】

前記ヒドロゲルビーズは、アルコール性ヒドロキシル置換基又はそのアシル化誘導体を有するポリマーで予め形成された、  
請求項 23 ~ 25 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 27】

前記ヒドロゲルビーズは、架橋したポリビニルアルコールであるポリマーで予め形成された、  
請求項 23 ~ 26 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 28】

前記ヒドロゲルビーズは、エチレン性不飽和ポリビニルアルコールマクロマとエチレン性不飽和モノマを共重合して形成された、架橋したポリビニルアルコールで予め形成された、  
請求項 23 ~ 27 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 29】

前記エチレン性不飽和ポリビニルアルコールマクロマは、環状アセタール結合により隣接する水酸基からの酸素原子と接続されるペンダントエチレン性基を含み、前記隣接する水酸基は、N - アクリルアミノアセトアルデヒドジメチルアセタールの反応により形成される、  
請求項 23 ~ 28 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 30】

ヒドロゲルは、2 - アクリルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸ナトリウム塩と共重合した、N - ホルミルメチルアクリルアミドと部分アセタール化したポリビニルアルコールを含む、  
請求項 23 ~ 29 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

## 【請求項 31】

前記ビーズに吸収された薬理活性剤を含む、  
請求項 8 ~ 12 と 20 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ

【請求項 32】

前記薬理活性ビーズは、抗血管新生薬物又は化学療法薬である、  
請求項 31 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

【請求項 33】

必要のある患者に請求項 8 ~ 12 と 20 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の放射線不透過性のビーズを含む組成物を投与することを含む、  
血管化組織を塞栓する方法。

【請求項 34】

前記血管化組織は、増殖性組織又は固形腫瘍である、  
請求項 33 に記載の血管化組織を塞栓する方法。

【請求項 35】

前記固形腫瘍は、肝細胞癌である、  
請求項 34 に記載の血管化組織を塞栓する方法。

【請求項 36】

患者の血管に請求項 8 ~ 12 と 20 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズを投与するとともに、X線で前記ビーズの組織での存在を検出すること、  
を含む、  
塞栓形成術を監視する方法。

【請求項 37】

前記薬理活性ビーズが化学療法薬であり、前記化学療法薬がドキソルピシンである、  
請求項 31 に記載の放射線不透過性のヒドロゲルビーズ。

【請求項 38】

前記活性化ヒドロゲルビーズの大きさ範囲が 70  $\mu\text{m}$  ~ 700  $\mu\text{m}$  である、  
請求項 1 に記載の活性化ヒドロゲルビーズ。