

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 10 月 15 日 (2020.10.15)

【公表番号】特表 2019-526640 (P2019-526640A)

【公表日】令和 1 年 9 月 19 日 (2019.9.19)

【年通号数】公開・登録公報 2019-038

【出願番号】特願 2019-533688 (P2019-533688)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/42 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 38/42

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 9/107

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 9 月 7 日 (2020.9.7)

【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】

哺乳動物ヘモグロビンおよび自己組織化微粒子を含み、前記微粒子が、2 つ以上の酸性基を有する酸と親水性溶媒に可溶な有機塩基を含む、血液代替製剤。

【請求項 2】

血液代替製剤が、自己組織化微粒子によって架橋された哺乳動物ヘモグロビンを含む安定な重合ヘモグロビン溶液を含む、請求項 1 に記載の血液代替製剤。

【請求項 3】

微粒子が、0.5 ~ 10 μ m の粒径を有する、請求項 1 又は 2 に記載の血液代替製剤。

【請求項 4】

酸および塩基中の酸性基対塩基性基のモル比が 0.6 ~ 1.4 : 1 である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の血液代替製剤。

【請求項 5】

微粒子が、2 つ以上の酸性基を有する酸と、有機塩基とを含み、親水性溶媒中でビス酸と有機塩基とを接触させることを含むプロセスによって得ることができ、酸は親水性溶媒に不溶または難溶であり、有機塩基は親水性溶媒に可溶である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の血液代替製剤。

【請求項 6】

溶媒が、水溶液と、水相内の油中水型エマルジョンとから選択される、請求項 5 に記載の血液代替製剤。

【請求項 7】

酸がビス酸を含む、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の血液代替製剤。

【請求項 8】

酸がビス脂肪族酸を含む、請求項 7 に記載の血液代替製剤。

【請求項 9】

酸が、一般式 $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ の化合物を含み、 n はビス酸が水に難溶または不溶となるのに十分なほど大きい、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の血液代替製剤。

【請求項 10】

有機塩基が、塩基性を有する脂肪族アミン若しくは芳香族アミンまたは他の窒素含有塩基を含む、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の血液代替製剤。

【請求項 11】

有機塩基が、アルキル化アミンおよびアルキル化ポリアミンのうちの 1 つまたは複数を含む、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の血液代替製剤。

【請求項 12】

微粒子が多重ラメラ構造を含む、請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の血液代替製剤。

【請求項 13】

酸がヘモグロビンと反応して架橋種を形成する、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の血液代替製剤。

【請求項 14】

安定な重合ヘモグロビン溶液の製造における、2 つ以上の酸性基を有する酸と有機塩基とを含む自己組織化微粒子の使用であって、塩基がヘモグロビンによって置換可能であり、それによってヘモグロビンが酸と共有結合する、使用。

【請求項 15】

安定な重合ヘモグロビン溶液を製造する方法であって、2 つ以上の酸性基を有する酸と有機塩基とを含む自己組織化微粒子を提供すること、およびヘモグロビンを微粒子と接触させて塩基を置き換えることを含む方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

(例 10)

ヘモグロビンを含む架橋自己組織化微粒子の調製

水酸化テトラエチルアンモニウム ($\text{TEA} \cdot \text{OH}$) (4.2 cm^3 の 35% 溶液、 10 mmol) を水 (20 cm^3) に加え、ブラシル酸 (1.22 g 、 5 mmol) をこの溶液に加えた。ブラシル酸は直ちに溶解して *SpheriSomes* を形成した。ヒトヘモグロビン (1.83 g) を水 (200 cm^3) に溶解し、ブラシル酸 / $\text{TEA} \cdot \text{OH}$ *SpheriSomes* の溶液に加えた。混合物を $0.5 \mu\text{m}$ のカートリッジに通して濾過し、試料を顕微鏡上に配置した。直径約 $3 \mu\text{m}$ の微小球が依然として存在していた。 EDCI (2.3 g 、 12 mmol) および HOBt (0.18 g 、 1.2 mmol) の溶液を水 (25 cm^3) に溶解し、上記の溶液に加えた。架橋反応を一晩放置し、得られた粒子を接線流濾過 (TFF) によって洗浄した。上清は無色であることが認められ、ヘモグロビンが *SpheriSomes* 中に組み込まれたことを確認した。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕哺乳動物ヘモグロビンおよび自己組織化微粒子を含む血液代替製剤。

〔2〕微粒子が、2 つ以上の酸性基を有する酸と親水性溶媒に可溶な有機塩基とを含む、前記〔1〕に記載の血液代替製剤。

〔3〕血液代替製剤が、自己組織化微粒子によって架橋された哺乳動物ヘモグロビンを含む安定な重合ヘモグロビン溶液を含む、前記〔1〕または〔2〕に記載の血液代替製剤。

〔４〕微粒子が、 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 、好ましくは $1 \sim 5 \mu\text{m}$ の粒径を有する、前記〔１〕から〔３〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔５〕酸および塩基中の酸性基対塩基性基のモル比が $0.6 \sim 1.4 : 1$ である、前記〔１〕から〔４〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔６〕酸性基対塩基性基のモル比が $0.7 \sim 1.3 : 1$ である、前記〔１〕から〔５〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔７〕微粒子が、２つ以上の酸性基を有する酸と、有機塩基とを含み、親水性溶媒中でビス酸と有機塩基とを接触させることを含むプロセスによって得ることができ、酸は親水性溶媒に不溶または難溶であり、有機塩基は親水性溶媒に可溶である、前記〔１〕から〔６〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔８〕溶媒が水溶液を含む、前記〔７〕に記載の血液代替製剤。

〔９〕溶媒が、水相内に油中水型エマルジョンを含む、前記〔７〕に記載の血液代替製剤。

〔１０〕酸がビス酸を含む、前記〔１〕から〔９〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔１１〕酸がビス脂肪酸を含む、前記〔１０〕に記載の血液代替製剤。

〔１２〕酸が、末端カルボン酸が疎水性である領域によって連結しているビスカルボン脂肪酸を含む、前記〔１〕から〔１１〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔１３〕酸性基同士が飽和もしくは不飽和脂肪酸鎖、または置換飽和もしくは置換不飽和脂肪酸鎖によって隔てられている、前記〔１〕から〔１２〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔１４〕酸が、一般式 $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ の化合物を含み、 n はビス酸が水に難溶または不溶となるのに十分なほど大きい、前記〔１〕から〔１３〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔１５〕 n が、少なくとも５であり、４０以下である、前記〔１４〕に記載の血液代替製剤。

〔１６〕酸がブラシル酸、セバシン酸および／またはアゼライン酸を含む、前記〔１〕から〔１５〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔１７〕有機塩基が、塩基性を有する脂肪族アミンまたは芳香族アミンまたは他の窒素含有塩基を含む、前記〔１〕から〔１６〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔１８〕有機塩基が、アルキル化アミンおよびアルキル化ポリアミンのうちの１つまたは複数を含む、前記〔１〕から〔１７〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔１９〕有機塩基が、 N -メチルモルホリン、 N, N -ジメチルアミノエタノール、 4 -ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、 1 -メチルアミダゾール、ポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロリド)(PDAC)、ジデシルジメチルアンモニウムクロリド(DDAC)、ドデシルジプロピレントリアミン(DDPT)およびポリエリシンのうちの１つまたは複数を含む、前記〔１〕から〔１８〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔２０〕微粒子が多重ラメラ構造を含む、前記〔１〕から〔１９〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔２１〕酸がヘモグロビンと反応して架橋種を形成する、前記〔１〕から〔２０〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔２２〕有機塩基が別の反応性塩基と置き換えられ、別の反応性塩基が次に反応して架橋種を形成する、前記〔１〕から〔２１〕のいずれか１項に記載の血液代替製剤。

〔２３〕安定な重合ヘモグロビン溶液の製造における、２つ以上の酸性基を有する酸と有機塩基とを含む自己組織化微粒子の使用であって、塩基がヘモグロビンによって置換可能であり、それによってヘモグロビンが酸と共有結合する、使用。

〔２４〕安定な重合ヘモグロビン溶液を製造する方法であって、２つ以上の酸性基を有する酸と有機塩基とを含む自己組織化微粒子を提供すること、およびヘモグロビンを微粒子と接触させて塩基を置き換えることを含む方法。