

【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】平成 29 年 3 月 23 日 (2017.3.23)

【公表番号】特表 2016-516729 (P2016-516729A)

【公表日】平成 28 年 6 月 9 日 (2016.6.9)

【年通号数】公開・登録公報 2016-035

【出願番号】特願 2016-503393 (P2016-503393)

【国際特許分類】

A 6 1 K 9/51 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

【F I】

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/04

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 49/02 A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/42 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 2 月 16 日 (2017.2.16)

【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】

ヒト被験体をイメージングするための方法であって、

(a) 励起光を該ヒト被験体に向けて、約 0.01 ナノモル / kg 体重 ~ 約 1 ナノモル / kg 体重の範囲の用量の複数のマルチモーダルシリカ系ナノ粒子を介して、該ヒト被験体に投与された蛍光化合物を励起する工程であって、該ナノ粒子の各々が、以下：

シリカ系コア；

該コア内の該蛍光化合物；および

該コアの少なくとも一部を取り囲むシリカシェル；

を含み、ここで、該ナノ粒子が有機ポリマーでコーティングされており、数が 20 個以下の複数のリガンドが、腫瘍マーカーへの結合のために該ポリマーでコーティングされたナノ粒子に結合しており、該ナノ粒子の各々が、1 nm ~ 15 nm の範囲内の直径を有する

、工程；ならびに

(b) 該ナノ粒子をイメージングする工程であって、
該ナノ粒子が、投与後24時間のうちに90%～100%の初期用量(ID)の範囲内で、
該ヒト被験体による腎クリアランスにより排出される、工程
を含む、方法。

【請求項2】

前記ナノ粒子が約1nm～約8nmの直径を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記有機ポリマーが、ポリ(エチレングリコール)(PEG)、ポリラクテート、ポリ
乳酸、糖、脂質、ポリグルタミン酸(PGA)、ポリグリコール酸、ポリ(乳酸-コ-グ
リコール酸)(PLGA)、ポリ酢酸ビニル(PVA)およびそれらの組み合わせからな
る群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記ナノ粒子の各々に結合したリガンドの数が10個以下である、請求項1に記載の方
法。

【請求項5】

前記リガンドが、ペプチド、タンパク質、バイオポリマー、合成ポリマー、抗原、抗体
、微生物、ウイルス、受容体、ハプテン、酵素、ホルモン、化合物、病原体、毒素、表面
改変剤およびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記ペプチドが、トリペプチドRGD、環状ペプチドcRGD、オクトレオテート、E
PPT1および-MSHのペプチド類似体からなる群より選択される、請求項5に記載
の方法。

【請求項7】

造影剤またはキレートが前記ナノ粒子に結合している、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記造影剤が放射性核種である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記放射性核種が、 ^{89}Zr 、 ^{64}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{86}Y 、 ^{124}I および ^{177}Lu
からなる群より選択される、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記キレートが、放射性核種に結合するように適合されている、請求項7に記載の方法
。

【請求項11】

前記キレートが、DFO、DOTA、TETAおよびDTPAからなる群より選択され
る、請求項7に記載の方法。

【請求項12】

前記ナノ粒子が、PET、SPECT、CT、MRI、光学イメージング、生物発光イ
メージングまたはそれらの組み合わせによって検出可能である、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

前記光学イメージングが蛍光イメージングである、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

治療剤が前記ナノ粒子に結合している、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

前記治療剤が、抗生物質、抗菌剤、抗増殖剤、抗腫瘍薬、抗酸化剤、内皮細胞成長因子
、トロンビン阻害剤、免疫抑制剤、抗血小板凝集剤、コラーゲン合成阻害剤、治療抗体、
一酸化窒素供与体、アンチセンスオリゴヌクレオチド、創傷治癒剤、治療遺伝子導入構築
物、細胞外マトリックス成分、血管拡張剤、血栓溶解剤、代謝拮抗物質、成長因子アゴニ
スト、抗有糸分裂薬、スタチン、ステロイド、ステロイド性抗炎症剤および非ステロイド
性抗炎症剤、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、フリーラジカルスカベンジャ

一、PPAR - アゴニスト、低分子干渉RNA (siRNA)、マイクロRNAならびに抗がん化学療法剤からなる群より選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記治療剤が放射標識されている、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

前記治療剤が放射性フッ素¹⁸Fに結合されている、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記治療剤が放射性核種である、請求項14に記載の方法。

【請求項19】

前記放射性核種が、⁹⁰Y、¹³¹Iおよび¹⁷⁷Luからなる群より選択される、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記ペプチドが、N - Ac - Cys - (Ahx)₂ - D - Lys - ReCCMSHである、請求項5に記載の方法。

【請求項21】

前記ヒト被験体の少なくとも1つまたは複数の画像が細胞異常を検出またはモニターするために使用され、該細胞異常内に存在するか、またはそれに隣接する正常組織構造、神経組織、および/または血管構造が、該正常組織構造を検出またはモニターするためにマークまたは区別される、請求項1に記載の方法。

【請求項22】

前記細胞異常が、炎症、がん、心血管疾患、呼吸器疾患、皮膚疾患、眼疾患、感染症、免疫疾患、中枢神経系疾患、遺伝性疾患、代謝性疾患、環境疾患、骨関連疾患、神経変性疾患、および手術関連合併症からなる群から選択される少なくとも1つのメンバーを含む、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記細胞異常が、センチネルリンパ節における転移性黒色腫である、請求項21に記載の方法。

【請求項24】

前記細胞異常が、末梢神経の異常または結節性疾患である、請求項21に記載の方法。

【請求項25】

前記ナノ粒子をイメージングする工程が、ポータブル検出デバイスにより該ナノ粒子からの蛍光を検出する工程を含む、請求項13に記載の方法。

【請求項26】

リンパ節群の少なくとも1つのデュアルチャネル画像を使用者に表示する工程をさらに含む、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記デュアルチャネル画像は、RGBカラー画像および近赤外 (NIR) 画像を含む、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記ナノ粒子の各々が、プローブを使用して検出される、請求項1に記載の方法。

【請求項29】

投与4時間後の前記ヒト被験体の肝臓における前記ナノ粒子が、1グラム当たりの注射用量 (ID / g) の0.010%未満となるように、前記ナノ粒子が排出される、請求項1に記載の方法。

【請求項30】

励起光を向ける工程および前記プローブの使用が同時に行われる、請求項28に記載の方法。

【請求項31】

前記有機ポリマーがポリエチレングリコールを含み、該ポリエチレングリコールが、該有機ポリマーにおける活性化エステル基に結合したアミノシランを介して、前記ナノ粒子

のシリカ表面に結合して、アミド結合が生じる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記ペプチドが R G D 含有ペプチドである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記ナノ粒子の少なくとも 1 つが、数が 20 個以下の複数の R G D 含有ペプチドリガンドの結合のために、マレイミド末端ポリエチレングリコール鎖でコーティングされている、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記 R G D 含有ペプチドが環状である、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記ナノ粒子の少なくとも 1 つが、前記数が 20 個以下の複数の R G D 含有ペプチドリガンドの結合のために、マレイミド末端ポリエチレングリコール鎖でコーティングされており、少なくとも 1 つの環状 R G D 含有ペプチドリガンドが、システインリンカーのチオール基を介して、マレイミド末端ポリエチレングリコール鎖に結合している、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記数が 20 個以下の複数の R G D 含有ペプチドリガンドが、放射性核種で標識されている、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記数が 20 個以下の複数の R G D 含有ペプチドリガンドが、チロシン (Y) リンカーを介して前記放射性核種で標識されている、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記蛍光化合物が、C y 5 または C y 5 . 5 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 9】

ヒト被験体内の領域のデュアルチャネル光学イメージングのための方法であって、
(a) 複数のマルチモーダルシリカナノ粒子を投与された該ヒト被験体に光を向ける工程であって、該ナノ粒子の各々は、
シリカ系コア；

該コア内の蛍光化合物；および

該コアの少なくとも一部を取り囲むシリカシェル；

を含み、ここで、該ナノ粒子が有機ポリマーでコーティングされており、数が 20 個以下の複数のリガンドが、腫瘍マーカーへの結合のために該ポリマーでコーティングされたナノ粒子に結合しており、該ナノ粒子の各々が、1 nm ~ 15 nm の範囲内の直径を有する、工程；

(b) 第 1 のチャネルおよび第 2 のチャネルを介して光を向ける工程であって、デュアルチャネル光学イメージングシステムの該第 1 のチャネルおよび該第 2 のチャネルが、異なる波長である、工程；ならびに

(c) 検出された光に対応するシグナルを処理して、該ヒト被験体の領域の 1 つまたは複数の画像を提供する工程；

を含む、方法。

【請求項 4 0】

前記第 1 のチャネルは、赤、緑、および青 (R G B) 光を検出する、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記第 2 のチャネルが N I R 蛍光を検出する、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記画像がリアルタイムで提供される、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 3】

投与後の前記ナノ粒子の血中滞留半減期が、2 時間 ~ 2.5 時間、または 3 時間 ~ 1.5 時間、または 4 時間 ~ 10 時間である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

投与後の前記ナノ粒子の腫瘍滞留半減期が、5 時間～5 日間、または 1 0 時間～4 日間、または 1 5 時間～3 . 5 日間である、請求項 1 に記載の方法。