

【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】令和2年1月30日(2020.1.30)

【公表番号】特表2019-501262(P2019-501262A)
 【公表日】平成31年1月17日(2019.1.17)
 【年通号数】公開・登録公報2019-002
 【出願番号】特願2018-533195(P2018-533195)
 【国際特許分類】

C 0 8 B 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 49/00 (2006.01)
 A 6 1 K 49/18 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/704 (2006.01)
 A 6 1 K 31/337 (2006.01)
 A 6 1 K 9/14 (2006.01)
 A 6 1 K 47/36 (2006.01)
 A 6 1 K 47/02 (2006.01)
 C 0 7 C 63/06 (2006.01)
 C 0 7 C 51/56 (2006.01)

【 F I 】

C 0 8 B 37/08 Z
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 49/00
 A 6 1 K 49/18
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/704
 A 6 1 K 31/337
 A 6 1 K 9/14
 A 6 1 K 47/36
 A 6 1 K 47/02
 C 0 7 C 63/06
 C 0 7 C 51/56

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月11日(2019.12.11)

【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

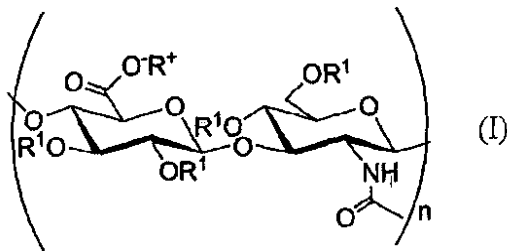
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

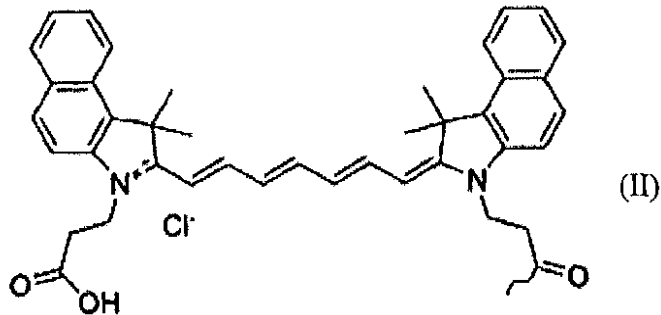
【請求項1】

一般式Iのヒアルロン酸又はその塩の蛍光複合体：



(式中、 R^+ は H^+ 、又は Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 又は Ca^{2+} を含む群から選択される生理学的に許容される塩であり、

R^1 は $-H$ 又は式IIのCypate残基であり、ここで \sim は、式IIのCypate残基の共有結合の位置であり、



少なくとも1つの繰り返し単位において1つの R^1 は式IIのCypate残基であり、ただし該単位に式IIのCypate残基である R^1 が存在する場合は、該単位における他の R^1 は H であり、そして

n は2～625の範囲の整数である)。

【請求項2】

一般式Iのヒアルロン酸又はその塩の蛍光複合体のグルコサミン部分の6位が式IIのCypate残基で置換されている請求項1記載の蛍光複合体。

【請求項3】

一般式Iのヒアルロン酸又はその塩の複合体における式IIのCypate残基の置換度が、0.1～2%、好ましくは1.0%である請求項1又は2記載の蛍光複合体。

【請求項4】

570nm～790nmまでの領域の光を吸収し、680nm～850nmまでの領域、好ましくは850nmの光を発する請求項1～3いずれか1項記載の蛍光複合体。

【請求項5】

R^+ 、 R^1 及び n は請求項1で定義したとおりであり、同時に、少なくとも1つの繰り返し単位において、少なくとも1つの R^1 が $C(=O)R^2$ であり、ここで R^2 は C_xH_y 置換基であり、 x は5～17の範囲中の整数であり、 y は11～35の範囲中の整数であり、それは直鎖又は分岐した飽和又は不飽和の C_6 ～ C_{18} 脂肪鎖である請求項1～3いずれか1項記載のヒアルロン酸又はその塩の蛍光複合体の疎水化誘導体。

【請求項6】

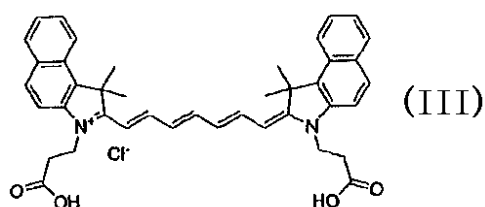
一般式Iのヒアルロン酸又はその塩の複合体において置換基 $-C(=O)R^2$ の置換度が3～70%、好ましくは5～12%である請求項5記載の疎水化誘導体。

【請求項7】

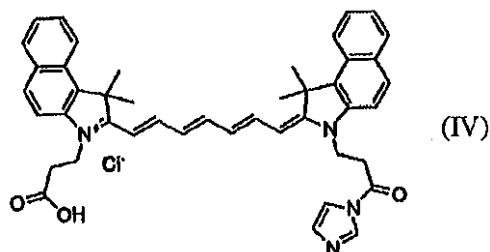
570nm～790nmまでの領域の光を吸収し、680nm～850nmまでの領域、好ましくは850nmの光を発する請求項5又は6記載の疎水化誘導体。

【請求項8】

次式III



のCypate Iを、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ホルムアミド又はアセトニトリルを含む群から選択され、好ましくはジメチルスルホキシドである非プロトン性極性溶媒中で、N、N'-カルボニルジイミダゾールを用いて活性化し、次式IV



の反応性中間体モノ-イミダゾリドを生じさせ、それをイミダゾールの形態でその場で生成される有機塩基、又は反応混合物に添加される、例えば1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、N,N,N',N'-テトラメチル-1,6-ヘキサンジアミン、N-メチルモルホリン、イミダゾール、トリエチルアミン又はN,N'-ジイソプロピルエチルアミンを含む群から選択される添加される有機塩基、好ましくはその場で生成されるイミダゾール、及び上記のような極性の非プロトン性溶媒の存在下で、ヒアルロン酸又はその塩と反応させることを特徴とする請求項1~4いずれか1項記載の複合体の調製方法。

【請求項9】

前記Cypateの活性化が20~60の範囲、好ましくは22から25の範囲の温度で、10分から20時間、好ましくは0.5~2時間行われることを特徴とする請求項8記載の方法。

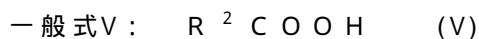
【請求項10】

複合体形成の反応が40~80、好ましくは40~60、より好ましくは60の温度で、12~48時間、好ましくは24時間行われることを特徴とする請求項8記載の方法。

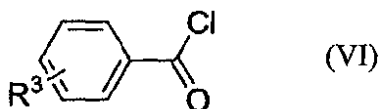
【請求項11】

Cypate I：ヒアルロン酸又はその塩：N,N'-カルボニルジイミダゾール：有機塩基のモル比が、反応混合物中で0.5：1：0.5：0.5~3.5、好ましくはモル比で0.5：1：0.5：1であることを特徴とする請求項8~10いずれか1項記載の方法。

【請求項12】

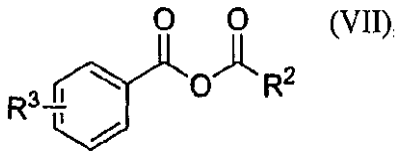


(式中、 R^2 は C_xH_y であり、ここでxは5~17の範囲の整数であり、yは11~35の範囲の整数であり、 C_xH_y は直鎖又は分岐した飽和又は不飽和鎖である)の脂肪酸の活性化を、一般式VI



(式中、 R^3 はH、 $-NO_2$ 、 $-COOH$ 、ハロゲン化物、 C_1-C_6 アルキルアルコキシを含んでいる群から選択され、好ましくはHである1つ以上の置換基である)の置換又は未置換の塩化ベンゾイルを用いて、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、N,N,N',N'-テトラメチル-1,6-ヘキサンジアミン、N-メチルモルホリン

、トリエチルアミン又はN，N'-ジイソプロピルエチルアミンを含む群から選択され、好ましくはトリエチルアミンである有機塩基；及びイソプロピルアルコール、テトラヒドロフランを含む群から選択され、好ましくはイソプロピルアルコールである極性溶媒の存在下で行い、一般式VII



(R²及びR³は上記で定義したとおりである)の反応性無水物を生成させること、請求項1～3いずれか1項記載の一般式Iのヒアルロン酸又はその塩の蛍光複合体を、有機塩基、好ましくは1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、N，N，N'，N'-テトラメチル-1，6-ヘキサジアミン、N-メチルモルホリン、イミダゾール、トリエチルアミン又はN，N'-ジイソプロピルエチルアミンを含む群から選択され、より好ましくはトリエチルアミンであるアミン；水と、イソプロピルアルコール、ジメチルスルホキシド又はテトラヒドロフランを含む群から選択され、好ましくはイソプロピルアルコールである水混和性極性溶媒との混合物の存在下でエステル化することを特徴とする請求項5～7いずれか1項記載の蛍光複合体の疎水化誘導体の調製方法。

【請求項13】

一般式Vの脂肪酸の活性化を、0～60の範囲の温度で0.5～24時間、好ましくは0～25の温度で0.5時間行い、前記ヒアルロン酸又はその塩の蛍光複合体のエステル化を、22～25の範囲の温度で0.5～2時間、好ましくは2時間行うことを特徴とする請求項12記載の方法。

【請求項14】

前記有機塩基の量が、前記ヒアルロン酸又はその塩の二量体当たり2～6モル当量、好ましくは4モル当量に相当し、

前記置換された又は未置換の塩化ベンゾイルの量が、前記ヒアルロン酸又はその塩の二量体当たり0.2～2.0モル当量、好ましくは0.6モル当量に相当し、

前記脂肪酸の量が、前記ヒアルロン酸又はその塩の0.2～2.0モル当量、好ましくは0.6モル当量に相当することを特徴とする請求項12又は13記載の方法。

【請求項15】

前記水と水混和性極性溶媒との混合物中の水の含有量が50～80%v/vの範囲、好ましくは50%v/vである請求項12～14いずれか1項記載の方法。

【請求項16】

好ましくは器官又は新生物のインビボイメージングのための、複合体の分布のインビボイメージングのための医薬の用途における使用のための請求項1～4のいずれか一項の蛍光複合体又は請求項5～7いずれか1項記載のその疎水化誘導体。

【請求項17】

静脈内、腹腔内又は皮下適用における使用のための請求項16記載の蛍光複合体又はその疎水化誘導体。

【請求項18】

触診不可能な及び/又は触診可能な腫瘍のインビボイメージングのための用途における使用のための請求項16記載の蛍光複合体又はその疎水化誘導体。

【請求項19】

静脈内、腹腔内投与における使用のための請求項18の蛍光複合体又はその疎水化誘導体。

【請求項20】

前記蛍光複合体の前記疎水化誘導体の凝集物及び少なくとも一つ以上の非極性薬剤、好ましくは医薬及び/又はナノ粒子を含む凝集した請求項5～7いずれか1項記載の蛍光複合体の疎水化誘導体をベースとする組成物。

【請求項 2 1】

前記医薬が、細胞増殖抑制剤、好ましくはドキソルビシン又はパクリタキセルであることを特徴とする請求項 2 0 記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記蛍光複合体の前記疎水化誘導体が $R^1 = -C(=O)C_{17}H_{33}$ を有し、かつナノ粒子が超常磁性ナノ粒子であることを特徴とする請求項 2 0 記載の組成物。

【請求項 2 3】

ヒアルロン酸又はその塩の蛍光複合体の前記疎水化誘導体の重量に対して非極性化合物 2 ~ 15 重量%、好ましくは 2 ~ 6 重量% を含有することを特徴とする請求項 2 0 ~ 2 2 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 2 4】

新生物のインビロイメージングのための医薬用途における使用のための請求項 2 0 ~ 2 3 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 2 5】

新生物の治療における使用のための請求項 2 0 ~ 2 3 記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 2】

好ましくは、本発明の一般式 I のヒアルロナンとヘプタメチンインドシアニン蛍光剤 (Cypate) との疎水化複合体は、非極性薬剤 (nonpolar agent)、好ましくは医薬品又は疎水性表面を有するナノ粒子のカプセル封入 (非共有結合) に使用することができる。該疎水化複合体は、凝集して、それらの挙動を有するポリマーミセルと類似したシステムを形成することができる。従って、本発明の凝集した疎水化蛍光複合体をベースとして、疎水化蛍光複合体の凝集物と、少なくとも一つ以上の非極性薬剤、好ましくは医薬品、より好ましくは細胞増殖抑制剤、最も好ましくはドキソルビシン又はパクリタキセル、及び/又はナノ粒子、好ましくは超常磁性ナノ粒子 (即ち S P I O N) を含む組成物が形成される。S P I O N は好ましくは組成中の鉄の量が 0.3 ~ 3 重量% 好ましくは 1 ~ 1.5 重量% である酸化鉄 (Fe_2O_3 , Fe_3O_4) をベースとする。超常磁性ナノ粒子の大きさは 4 ~ 6 nm、好ましくは 5 nm である。好ましい実施態様では、該組成物は、 $R^1 = -C(=O)C_{17}H_{33}$ である本発明の凝集した疎水化蛍光複合体と、ナノ粒子、好ましくは酸化鉄 (Fe_2O_3 , Fe_3O_4) をベースとする超常磁性のナノ粒子を含む。そのような組成物は好ましくはさらに細胞増殖抑制剤、好ましくはドキソルビシン又はパクリタキセルを含むことができる。