

【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 24 年 11 月 29 日 (2012.11.29)

【公表番号】特表 2012-512149 (P2012-512149A)

【公表日】平成 24 年 5 月 31 日 (2012.5.31)

【年通号数】公開・登録公報 2012-021

【出願番号】特願 2011-540141 (P2011-540141)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/282

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 9/10

【手続補正書】

【提出日】平成 24 年 10 月 9 日 (2012.10.9)

【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】

媒体中でコロイド安定性を有する、式 (I)

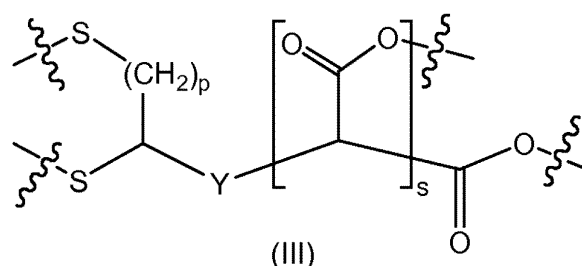
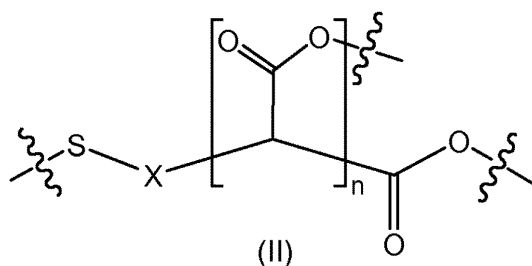
NP-L-A

(I)

[ 上式中、

NP は金、銀又は白金ナノ粒子であり；

L は、硫黄原子を介してナノ粒子 NP に結合する式 (II) のリンカー又はその立体異性体であり；又は L は、2 つの硫黄原子を介してナノ粒子 NP に結合する式 (III) のリンカー又はその立体異性体であり、



[ 上式中、

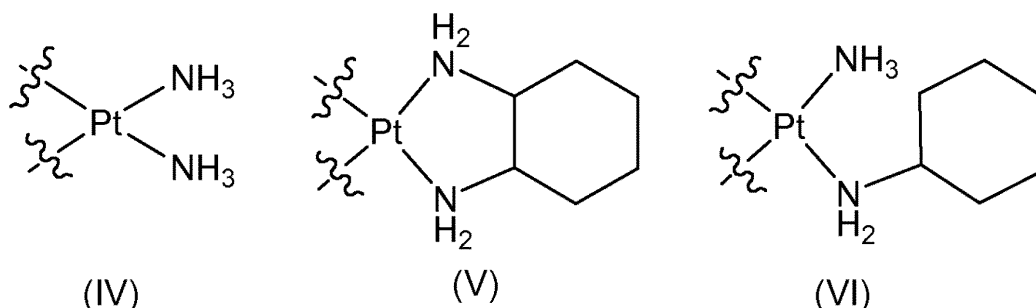
X 及び Y は独立して (C<sub>2</sub> - C<sub>20</sub>) 炭化水素鎖を表し、ここで少なくとも一つの炭素原子は、CO 基又は O 及び N からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられていてもよく；また (C<sub>2</sub> - C<sub>20</sub>) 炭化水素鎖は、ハロゲン、OH、CONH<sub>2</sub>、CO

$2(C_1 - C_6)$  アルキル及び  $-CHO$  からなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

$n$  及び  $s$  は、独立して 0 から 1 の値を表し；

$p$  は 1 から 2 の値を表し；及び

A は、カルボキシル基の単結合酸素原子を介してリンカー L に結合しているその全ての立体異性体の任意のものを含む式 (IV)、式 (V) 及び式 (VI) からなる群から選択される白金 (II) ピラジカルであり、ここで、ピラジカルは塩の形態であってもよく



但し、

式 (II) 又は式 (III) のリンカーにおいて、 $n = 1$  又は  $s = 1$  の場合；白金 (II) ピラジカルは式 (II) 又は式 (III) のリンカーの一分子に結合し、よって同じリンカー分子と 2 つの  $COO-Pt$  結合を形成し；及び

式 (II) 又は式 (III) のリンカーにおいて、 $n = 0$  又は  $s = 0$  の場合；白金 (II) ピラジカルは式 (II) 又は式 (III) の 2 つの独立したリンカー分子に結合し、よってこれら 2 つのリンカー分子の各々と  $COO-Pt$  結合を形成し；及び

式 (II) 又は式 (III) のリンカー L のうち 少なくとも 45% が遊離のカルボキシル基の形態である ] のコンジュゲート。

#### 【請求項 2】

生理的条件下で少なくとも 25 mV の表面静電絶対電荷を持つ請求項 1 に記載のコンジュゲート。

#### 【請求項 3】

X が  $-(CH_2)_m-$  を表し、Y が  $-(CH_2)_r-$  を表し、ここで、 $m$  は、 $m + n$  が 2 から 10 の値を表す条件で、2 から 10 の値を表し； $r$  は、 $r + s$  が 2 から 10 の値を表す条件で、2 から 10 の値を表す請求項 1 から 2 の何れか一項に記載のコンジュゲート。

#### 【請求項 4】

NP が金ナノ粒子である請求項 1 から 3 の何れか一項に記載のコンジュゲート。

#### 【請求項 5】

ナノ粒子が、4 から 20 nm の直径を有するナノスフィアである請求項 1 から 4 の何れか一項に記載のコンジュゲート。

#### 【請求項 6】

生理学的な媒体中においてコロイド安定性を有する請求項 1 から 5 の何れか一項に記載のコンジュゲート。

#### 【請求項 7】

式 (II) のリンカーにおいて、 $n = 0$  であり；式 (III) のリンカーにおいて、 $s = 0$  である請求項 1 から 6 の何れか一項に記載のコンジュゲート。

#### 【請求項 8】

式 (II) のリンカーにおいて、 $n = 0$  かつ  $m = 10$  であり；式 (III) のリンカーにおいて、 $p = 2$ 、 $s = 0$ 、及び  $r = 4$  である請求項 7 に記載のコンジュゲート。

#### 【請求項 9】

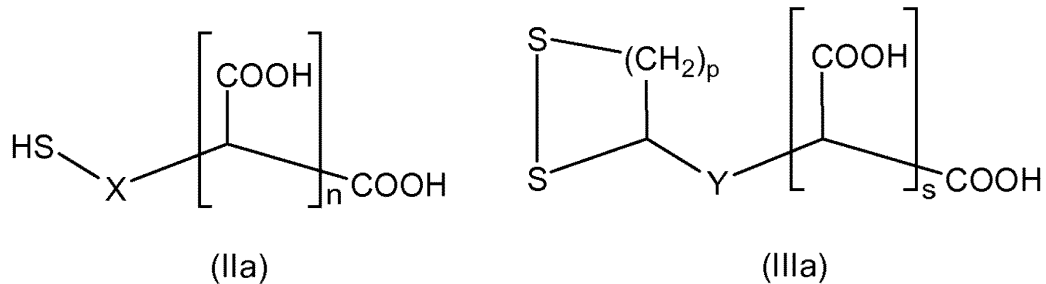
A が式 (IV) の白金 (II) ピラジカルである請求項 1 から 8 の何れか一項に記載のコ

ンジュゲート。

【請求項 10】

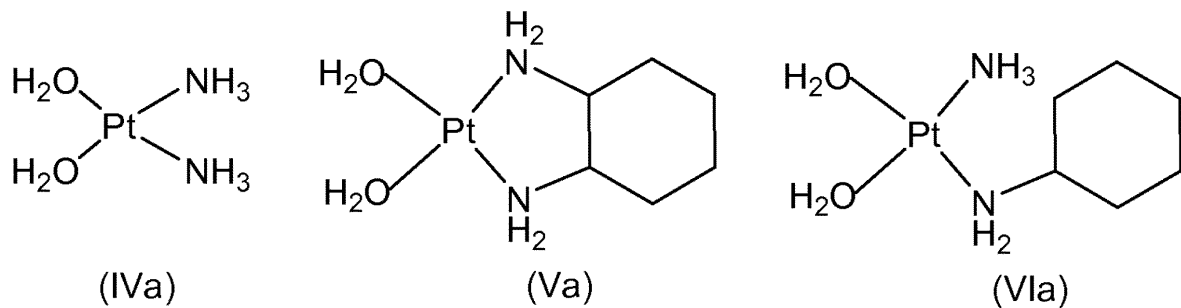
請求項 1 に記載の式 (I) のコンジュゲートの調製方法において、次の工程：

a) 金、銀又は白金ナノ粒子 NP を、式 (IIa)、式 (IIIa)、立体異性体、及び式 (IIa) 及び式 (IIIa) の何れかの塩からなる群から選択される過剰の化合物と水溶液中で反応させて、中間体コンジュゲートを生じせしめ、



ここで、X、n、p、Y 及び s は請求項 1 におけるものと同じ意味を有し、

b) 工程 a) において得られた中間体コンジュゲートを、塩基の存在下、水溶液中において、適量の白金 (II) 化合物と反応させて、式 (I) のコンジュゲートを生じせしめ、



ここで、白金 (II) 化合物は、何れかの立体異性体を含む、式 (IVa)、式 (Va)、式 (VIa)、及び式 (IVa)、式 (Va)、式 (VIa) の何れかの塩からなる群から選択される方法。

【請求項 11】

請求項 1 から 9 の何れかに記載の式 (I) のコンジュゲートを、一又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤と共に含有する薬学的組成物。

【請求項 12】

静脈内、皮下、又は筋肉内注射によって投与される請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

癌に使用される請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 14】

ナノ粒子が、4 から 20 nm の直径を有する金ナノスフィアである請求項 13 に記載のコンジュゲート。

【請求項 15】

式 (II) のリンカーにおいて、m = 10 であり、式 (III) のリンカーにおいて、p = 2 及び r = 4 である請求項 13 から 14 の何れか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 16】

A が式 (IV) の白金 (II) ピラジカルである請求項 13 から 15 の何れか一項に記載のコンジュゲート。