

【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26年12月18日(2014.12.18)

【公表番号】特表2013-500959(P2013-500959A)

【公表日】平成25年1月10日(2013.1.10)

【年通号数】公開・登録公報2013-002

【出願番号】特願2012-522296(P2012-522296)

【国際特許分類】

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 49/00 C

【誤訳訂正書】

【提出日】平成26年10月28日(2014.10.28)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

^{19}F M R I を含む診断用イメージング方法で使用される造影剤であり、第1の造影剤として、パーフルオロヘプタフルシクロヘキサンを含む、第2の ^{19}F M R I 造影剤として、パーフルオロオクタフルプロミドが、前記パーフルオロヘプタフルシクロヘキサン造影剤に加えて適用される、コアと前記コアを囲むリン脂質の乳化剤のシェルとを有するナノ粒子の水性エマルジョンを含み、前記シェルが、標的結合のためのリガンド、 ^1H M R I 造影剤、放射性ラベル化剤及びそれらの混合物を含む群から選択される、少なくとも1つのさらなるイメージング機能を含む、造影剤。

【請求項2】

人又は動物で行われる診断用イメージング方法での請求項1に記載の ^{19}F 分子共鳴イメージング造影剤として使用するための、パーフルオロヘプタフルシクロヘキサン。

【請求項3】

請求項2に記載のパーフルオロヘプタフルシクロヘキサンであり、前記造影剤が前記パーフルオロヘプタフルシクロヘキサンの水性エマルジョンを含む、パーフルオロヘプタフルシクロヘキサン。

【請求項4】

請求項3に記載のパーフルオロヘプタフルシクロヘキサンであり、前記エマルジョンが、パーフルオロヘプタフルシクロヘキサンを含むコアと前記コアを囲むリン脂質の乳化剤のシェルとを有するナノ粒子を含み、前記シェルが、標的結合のためのリガンドを含む、パーフルオロヘプタフルシクロヘキサン。

【請求項5】

請求項3又は4のいずれか1項に記載のパーフルオロヘプタフルシクロヘキサンであり、前記エマルジョンが、パーフルオロヘプタフルシクロヘキサンを含むコアと前記コアを囲むリン脂質のシェルを含み、前記シェルが、常磁性試剤、放射性ラベル化剤及びそれらの混合物を含む群から選択されるイメージング造影剤を含む、パーフルオロヘプタフルシクロヘキサン。

【請求項6】

請求項2乃至5のいずれか1項に記載のパーフルオロヘプタフルシクロヘキサンであり、前記造影剤が、静脈又は胃腸管投与される、パーフルオロヘプタフルシクロヘキサ

ン。

【請求項 7】

請求項 2 に記載のパーフルオロローターブチルシクロヘキサンであり、前記パーフルオロローターブチルシクロヘキサン造影剤が、第 1 の腫瘍マーカーである第 1 の標的のための 1 以上のリガンドを有しており、前記第 2 の ^{19}F MRI 造影剤が、前記第 1 とは異なる第 2 の腫瘍マーカーである第 2 の標的のための 1 以上のリガンドを有している、パーフルオロローターブチルシクロヘキサン。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】イメージングに用いるパーフルオロ化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は、パーフルオロ化合物及びそのエマルジョンを、分子イメージングなどのイメージングにおいて使用することに関する。特に本発明は前記化合物及びそのナノ粒子エマルジョンを ^{19}F MRI 及びマルチモーダルイメージングでの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

分子イメージング (MI) 目的で、身体中の特定の疾患マーカーがイメージングにより可視化される。この MI 技術での鍵となる要素の一つは、前記マーカーが、造影剤の標的とされ、医学用イメージング装置、例えば磁気共鳴イメージング (MRI)、シングルフォトンコンピュータトモグラフィ (SPECT)、ポジトロンエミッショントモグラフィ (PET)、コンピュータトモグラフィ (CT) で可視化され得る、ということである。例えば、MRI は、医学での主要なイメージング技術のひとつである。MRI は軟部組織の詳細な画像を生成する。この目的で、水及び脂肪の水素原子の磁氣的性質が利用される。

【0003】

Morawski らは Magn. Reson. Med. 52、1255 (2004) で、フィブリンの定量的分子イメージングについて、非水性の ^{19}F 造影剤、即ちリガンド標的パーフルオロナノ粒子を用いることを開示する。Morawski は、 ^{19}F MRI と同様に ^1H MRI の使用についても記載している。

【0004】

^1H の代わりに ^{19}F に基づく磁気共鳴イメージングは新たな診断の可能性を開くものである。 ^{19}F は天然には体内には存在しないことから、 ^{19}F MRI は必然的に添加された ^{19}F 造影剤の使用に基づく。このことは、所謂プレ造影スキンの必要性を除外する。一般的にこのことは診断イメージングを大いに容易なものとする。さらに、これらの試剤からのシグナルのみが検出されることから ^{19}F MRI は高い特異性を持つ。

【0005】

^{19}F の十分な感度を得るため、前記造影剤は一般に ^{19}F 化合物のエマルジョンを含む。前記粒子のサイズは通常は 200 nm ~ 1000 nm の間であり、十分な ^{19}F 核を興味領域に輸送し少数のマーカーの検出を可能とする。

【0006】

パーフルオロナノ粒子の利点は、それがまた他の分子を前記興味領域に輸送することができるということである。これらの分子は前記粒子の外側に「付着されて」いる。例えば、ガドリニウムキレートが疎水性外側層に固定されており、前記試剤を又 T1 強調プロトン MRI で可視化できる。同様に、SPECT で検出され得る放射性ラベル化剤も同様に添加され得る。これらのマルチモダリティ試剤は MRI 及び SPECT の両方で検出され得る。また治療薬の輸送も可能である。

【0007】

上記の使用に適するためには、パーフルオロ化合物は人に非毒性であり、正しい粒子サイズの安定なエマルジョンを形成することができるものである必要がある。これら2つの要件はしばしば、さらに別の要求、即ち体内での前記化合物の長すぎる滞留時間を避けることと矛盾する。

【0008】

多くの非毒性¹⁹F試剤が利用可能ではあるが、これらの化合物はしばしば身体内にあまりに長い滞留時間を持つ（Jean G. Riess, Chem. Rev. 2001、101、2797-2919）。かかるパーフルオロ化合物を含むエマルジョン粒子が、意図されるように分解してパーフルオロ化合物が分離するが、これは非常に疎水性であり脂肪内に取り込まれ、そこに望ましくないほど長時間留まることとなる（数週間、数ヶ月、それより長い場合さえある）。

【0009】

¹⁹FMR内のパーフルオロ化合物の使用についての文献は、WO91/12824である。この文献には広い教示が示されているが、¹⁹F造影剤の急激に進歩する分野においては、現行の要求は、比較的多数の検出可能な¹⁹Fを持ち、比較的安定なエマルジョンを形成することができ、さらに身体内で比較的短い滞留時間、好ましくは1週間未満、を持つ化合物を見出す、ということである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、イメージングに用いるパーフルオロ化合物を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

上記課題に対して、本発明は1態様において、分子イメージングのための造影剤におけるパーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサンの使用に関する。特に¹⁹FMRIのため及びT1強調1HMR及び核医薬を含む混合イメージングモダリティの造影剤としての使用に関する。より具体的には、他の態様では、本発明は、分子イメージングでの造影剤としてパーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサンを含むエマルジョンの使用を提供する。他の態様では、本発明はイメージング方法を提供し、その使用は、パーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサン及びパーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサンを含むエマルジョンからなる。また他の態様では、本発明は、人又は動物体で実施されるイメージング方法で使用するためのパーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサン、及び特にパーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサンを含むエマルジョンを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、ナノ粒子（1）であって、パーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサンのコア（2）を含む粒子を示す。このコアはシェル（3）で囲まれており、これは例えばリン脂質シェルである。このリン脂質シェルは、標的結合のためのリガンド（4）、例えば抗体を含んでいてよい。ガドリニウムキレート（5）又は放射性SPECTトレーサーがまた前記リン脂質シェルにより提供され得る。

【発明を実施するための形態】

【0013】

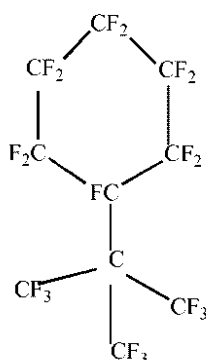
本発明は、パーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサン（PtBC）が、イメージングの造影剤として、特に分子イメージングの造影剤としての使用のための非常に優れた組み合わせ特性のセットを有するという知見に基づく。この組み合わせ特性のセットは、動物および人に対する非毒性；比較的小分子で高い数のフッ素原子；動物又は人体中での短い滞在時間；安定したエマルジョンを生成する能力を含む。

【0014】

本発明によるこのようにして選択された化合物は、下式を満足する。

【 0 0 1 5 】

【 化 1 】



【 0 0 1 6 】

20個のフッ素原子を持つことから、 ^{19}F MRIに適する造影剤を提供することができる試剤であり、かつずっと推奨されている化合物であるパーフルオロオクチルブロミドの好ましい代替物を表すものである。

【 0 0 1 7 】

^{19}F MRIの使用のために適するということの他、本発明の試剤はまた、WO 95 / 33494で開示されるような方法で ^1H MRIで使用され得る。この化合物PtBC自体は知られており、例えば化学合成によりこれを得ることは当業者には何らの問題もない。

【 0 0 1 8 】

本発明の造影剤は好ましくはPtBCのエマルジョンの形である。全フッ素化液体のエマルジョンは、種々の他の全フッ素化炭化水素の場合において知られている。通常、適切な乳化剤と共にPtBCは連続水相中で安定なエマルジョンとして存在する。疎水性パーフルオロ炭素はそれにより界面活性剤層で囲まれ、即ち外部は親水性で内部は疎水性である界面活性剤単分子層を持つ安定化（ナノ）粒子を提供する。

【 0 0 1 9 】

従って本発明の造影剤は、実際にはパーフルオロ炭素のナノ粒子を含む。好ましいナノ粒子造影剤は、パーフルオロ炭素コアと前記コアを封入する（リン）脂質（即ちシェル）に基づく。前記層は2つの機能を有する。前記粒子を安定化することと、標的結合のために使用されるリガンドとの相互作用を可能とすることであり、同様に ^1H MRIのためのGdキレート及び／又SPEC TやPETのための放射活性核などのマルチモーダリティイメージングのために使用される試剤との相互作用を可能とする。これらの粒子のサイズは一般的にはナノメートル範囲（50～1500 nm、好ましくは200～1000 nm）である。またポリマーからなるシェルを有する粒子も使用可能であり、このシェルはパーフルオロ化合物で満たされている。例えば、本発明で使用され得るものとしてかかる粒子の好ましいタイプ、及びその製造方法はWO 2006 / 046200に記載されている（超音波イメージングに使用される）。

【 0 0 2 0 】

これら全ての粒子の外側鞘部へ、特定の標的結合のためのリガンドをマルチモーダリティイメージングのための試剤と同様に、結合させることができる。これは種々の知られた方法で、特に、共有結合（例えばポリマー性外側鞘部に）を介して、疎水性テール部分を粒子の表面に浸透させることで（例えば、リン脂質表面の場合）、又は例えばビオチン-ストレプトアビジン結合を用いることで、実施できる。

【 0 0 2 1 】

本発明のナノ粒子の使用はいずれかの特定の標的に限定されるものではない。一方で、本発明の錯体を用いて得られる改善された ^{19}F MRI方法及び得られるナノ粒子は、その検出において改良が望まれるような疾患に関して改善が可能であると考えられる。従っ

て、本発明は、例えばバイオマーカーとしてのC E A（癌胎児性抗原）やM U C 1に基づき、例えば結腸直腸癌における腫瘍の検出に、及び例えばフィブリンがバイオマーカーである不安定なプラークの存在に導くような循環器疾患の検出に特に有用であると考えられる。また循環系でアップレギュレートされる ν 3インテグリンが検出可能であり、これは腫瘍と同様に動脈硬化症のインジケータともなり得る。

【0022】

好ましい実施態様では、本発明のP t B Cナノ粒子はまた、P E T又はS P E C T検出可能な試剤として使用され得る。その場合には、放射性核種がパーフルオロ炭素を取り囲むリン脂質内に固定されている。適切な放射性核種には、限定されるものではないが、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{201}Tl 及び ^{123}I が挙げられる。

【0023】

他の好ましい実施態様では、本発明のP t B Cナノ粒子はまた、T 1強調 ^1H M R Iの造影剤として使用される。この場合には、常磁性金属の適切なキレート剤は脂質層に含まれ、特にガドリニウムキレート、例えばG d [D O T A]やG d [D T P A]又はG d [D O 3 A]錯体が挙げられる。エマルジョンの緩和度に対する効果は、「Winter PM、Caruthers SD、Yu X、Song S-K、Fuhrhop RW、Scott MJ、Chen J、Miller B. Bulte J WM. Gaffney PJ、Wicklinc SA、Lanza GM. Improved molecular imaging contrast agent for early detection of unstable atherosclerotic plaques. Magn Reson Med 2003; 50: 411-416」に記載されている。前記粒子のサイズは、前記粒子表面にできるだけ多くのキレート剤を配置でき、それによりT 1緩和を強化できるように選択されることが望ましい。

【0024】

M R I造影剤の概説が、「Contrast Agents I、Magnetic Resonance Imaging、221 Topics in Current Chemistry、Volume Editor: W. Krause、Springer 2002」及び「Textbook of Contrast Media、Edited by P. Dawson、D. O. Gosgrove、R. G. Grainger、ISIS Medical Media Ltd. Oxford 1999、Section II MR contrast agents、page 251-427」に与えられている。

【0025】

他の好ましい実施形態では、P t B Cナノ粒子は、少なくとも1個の配位位置で親フッ素性リガンドで錯体化された少なくとも1個の常磁性金属を有する常磁性錯体の存在の結果、T 1減衰をもたらすことにより、改善されたシグナル対ノイズ比を有する ^{19}F M R Iにおける検出を可能にする形態で提供される。 ^{19}F のT 1減衰を誘導することのできる他の好ましい実施形態では、常磁性金属が外部に存在してもよい。その常磁性金属は、常磁性を有するいずれの金属であってよい。常磁性金属は当業者に知られており、ここで説明は必要ではない。例えば、前期遷移金属及び後期遷移金属には明らかに、クロム、マグネシウム、鉄、並びにガドリニウム、ユーロピウム、ディスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウムなどのランタニド、及びキュリー温度を超える一般的強磁性金属が含まれる。ここで用語「金属」とは、中性金属イオン、又は正又は負電荷を持つ金属イオン、又はこれらのいずれの組み合わせからなるクラスターや合金を意味する。これらの多くの金属はT 1及びT 2を共に減少させる。T 2減少に対するT 1減少の最大の差をもたらすこれら常磁性金属が好ましく、ガドリニウムは最も好ましい例である。T 1減少 ^{19}F M R Iを達成する方法についての文献はW O 2 0 0 8 / 1 3 2 6 6 6である。

【0026】

さらに好ましくは、本発明の試剤は、 ^{19}F M R I 検出可能な P t B C に加えて、前記シェルへの前記可能な2つの付加物、例えばガドリニウム並びに標的結合のためのリガンドを含み、さらにまた P E T 又は S P E C T 検出可能なラベル化剤も、マルチモーダリティイメージングが望ましい場合には添加され得る。

【0027】

生体適合性の、 ^{19}F M R I 検出可能なエマルジョンを生成するためのパーフルオロ化合物として P t B C を選択することで、本発明は、複数の標的のスペクトル同定を可能にする利点を提供する。

【0028】

例えば、P t B C 系試剤を、特定の腫瘍マーカー、即ちマーカー A を標的とするものとして構成できる。第2の試剤として生体適合性である P F O B を用いることで、マーカー B を標的とするものとして構成できる。P t B C と P F O B とは異なる N M R スペクトルを有するので、これらは区別できる。これにより、1つのイメージングセッションにおいて A 及び B の比を決定することができる。これは重要である。というのは、前記比は健康状態及び病気状態間をより明確に区別することができるからである。2つの異なる化学シフトスペクトルを有するスピン種の使用については W O 2008/114194 に開示されている。本発明により、第2のパーフルオロ化合物が生体適合性として利用可能となり、それを P F O B と共に使用して、異なる化学シフトスペクトルを持つ2つの生体適合性パーフルオロ化合物のユニークな組み合わせを提供するために使用され得る。

【0029】

本発明の試剤は、動物又は人被検体に、ナノ粒子エマルジョンを投与するために利用可能な全ての方法による投与が可能である。例えば、限定されるものではないが、静脈投与、経口投与、胃腸管投与などが挙げられる。好ましくは、前記試剤は静脈注射又は胃腸管導入される。

【0030】

この点において、本発明はまたイメージング方法に関係するものであり、前記イメージング方法は、人又は動物に、パーフルオロトープチルシクロヘキサンを含む ^{19}F M R I 造影剤を投与するステップ、及び前記人又は動物に ^{19}F 分子共鳴イメージングによるスキャンを受けさせるステップを含む。 ^{19}F M R I を含む M R I スキャン手順は当該分野によく知られておりここでは説明は必要ない。かかる方法で使用される適切な M R I 検出装置についても同様である。

【0031】

前記イメージング方法のより完全な利点を得るために、好ましくは、ここで使用される造影剤はナノ粒子の形であり、パーフルオロトープチルシクロヘキサンに加えて、1以上の機能を前記シェル内に含むものである。好ましい機能には、標的結合のためのリガンド、常磁性試剤及び放射性ラベルが含まれることは明らかである。機能の組み合わせにより、本発明のイメージング方法はさらに1以上のステップを含み得る。

【0032】

従って好ましくは、本発明のイメージング方法は標的イメージング方法であり、パーフルオロトープチルシクロヘキサンと標的結合のためのリガンドを含むナノ粒子の形での造影剤として使用されるものであり、前記方法は、前記ナノ粒子を動物又は人に投与するステップを含み、投与されたナノ粒子が十分な時間循環して（通常は6～48時間、好ましくは12～24時間）、意図される標的サイトに結合され、前記動物又は人に ^{19}F 分子共鳴イメージングによるスキャンを受けるステップを含む。

【0033】

前記方法は、いずれの利用可能な生物学的標的に適用可能である。抗体などの標的部分と局所的にイメージ化されるべき標的との組み合わせは当該技術分野において知られている。またこれらについては持続的に研究開発がなされており、新たな標的が発見され、関連する標的部分が開発されている。従って当業者には、本発明のイメージング方法で使用される造影剤が特定の標的部分に限定されるものではないことは、明らかである。

【0034】

さらに好ましくは、本発明のイメージング方法は、 ^{19}F 分子共鳴イメージングに加えて、少なくとも1つの他のイメージング方法を適用した組み合わせイメージング方法である。

【0035】

これには、 ^1H M R I があり得るものであり、この場合には造影剤は、パーフルオロトープチルシクロヘキサンを含み、さらに例えば前記ガドリニウム錯体などの ^1H M R I の造影剤を含むナノ粒子の形の造影剤が使用される。本発明のイメージング方法は従って、動物又は人に、パーフルオロトープチルシクロヘキサン及び常磁性化学シフト試剤を含む ^{19}F 及び ^1H M R I 造影剤の組み合わせ物を投与するステップ、及び前記動物又は人に ^{19}F 及び ^1H 分子共鳴イメージングによるスキャンを受けさせるステップとを含む。

【0036】

特に好ましくは、他のイメージング方法は S P E C T である。この場合には、パーフルオロトープチルシクロヘキサン及び上記の放射性ラベル化剤を含むナノ粒子の形で造影剤が使用される。本発明のイメージング方法は従って、動物又は人に、 ^{19}F 及び放射性ラベル化造影剤の組み合わせを含む造影剤を投与するステップ、及び前記動物又は人に、 ^{19}F 分子共鳴イメージング及び単一光子放射断層撮影のスキャンを受けさせるステップを含む。

【0037】

本発明の方法はまた、G d キレート剤などの常磁性化学シフト試剤を前記粒子表面に存在させることに基づく ^1H M R I と組み合わせることができる。従って、最も好ましい実施形態によると、本発明のイメージング方法は、組み合わせイメージング技術を用いる標的イメージングの組み合わせである。この方法は、パーフルオロトープチルシクロヘキサン、標的結合のためリガンド及びさらに造影剤（特に ^1H M R I 検出造影剤又は放射性ラベル化剤）を含むナノ粒子の形での造影剤投与を含む。前記方法はそれぞれの組み合わせステップを含む。

【0038】

前記から明らかなように、ここで説明されたイメージング方法は人又は動物身体に適用され得る。この点で、本発明はまた、前記 ^{19}F M R I 方法、標的イメージング方法及び組み合わせイメージング方法のいずれかで使用するためのパーフルオロトープチルシクロヘキサンに関わる。

【0039】

理解されるべきは、本発明は前記説明された実施態様及び式に限定されるものではない、ということである。また、理解されるべきは、特許請求の範囲の用語「含む」はその他の要素を除外することを意味するものではない。単数の不定冠詞「ひとつの」は、特に記載されていない限り、それで示される名詞の複数をも含むものである。