

【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28年4月21日(2016.4.21)

【公表番号】特表2015-514689(P2015-514689A)

【公表日】平成27年5月21日(2015.5.21)

【年通号数】公開・登録公報2015-034

【出願番号】特願2014-560435(P2014-560435)

【国際特許分類】

A 6 1 K	49/00	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 B	5/055	(2006.01)
A 6 1 B	8/14	(2006.01)
A 6 1 B	10/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	49/00	A
A 6 1 K	49/00	C
A 6 1 K	49/02	A
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 B	5/05	3 8 3
A 6 1 B	8/14	
A 6 1 B	10/00	E

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月3日(2016.3.3)

【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】

画像化における、特に診断薬としての、又は磁気共鳴画像法(MRI)、光学イメージング、酸化性物質の光学検出、陽電子放出断層撮影法(PET)、断層撮影法(TDM)、及び超音波画像診断からなる群から選択される少なくとも1種の、好ましくは2又は3種の画像化技術を利用する薬剤としての、下記の少なくとも2つの部分を含むか、又はそれらからなる発光性且つ常磁性の粒子の使用：

式 $X_aL_b(M_pO_q)$ を有する部分(式中、

-Mは、酸素(O)と結合してアニオンを形成することができる少なくとも1種の元素であり；

-Lは、1種以上の、好ましくは1種の発光性ラントニドイオン(複数可)に相当し；

-Xは、ルミネセンスの点で中性である1種以上の、好ましくは1種のイオン(複数可)に相当し；且つ

-p、q、a、及びbの値は、 $X_aL_b(M_pO_q)$ の電気的中性が守られるような、比 $b/(b+a)$ により定義される発光性元素の分率が10%を超え75%以下であるようなものである)；及び

式 $A_eX'_f(M'_pO'_q)$ を有する部分(式中、

-M'は、酸素(O)と結合してアニオンを形成することができる少なくとも1種の元素であり；

-Aは、1種以上の、好ましくは1種の常磁性ラントニドイオン(複数可)に相当し；

-X'は、常磁性の点で中性である1種以上の、好ましくは1種のイオン(複数可)に相当し；且つ

-p'、q'、e、及びfの値は、 $A_e X'_f (M'_{p'} O_{q'})$ の電気的中性が守られるような、比 $e/(e+f)$ により定義される常磁性元素の分率が80%から100%であるようなものである)。

#### 【請求項2】

下記の少なくとも2つの部分を含むか、又はそれらからなる粒子の、請求項1記載の使用:

式 $X_a L_b (M_p O_q)$ を有する部分(式中、

-Mは、酸素(O)と結合してアニオンを形成することができる少なくとも1種の元素であり;

-Lは、1種以上の、好ましくは1種の発光性ランタニドイオン(複数可)に相当し;

-Xは、ルミネセンスの点で中性である1種以上の、好ましくは1種のイオン(複数可)に相当し;且つ

-p、q、a、及びbの値は、 $X_a L_b (M_p O_q)$ の電気的中性が守られるような、比 $b/(b+a)$ により定義される発光性元素の分率が10%を超える75%以下であるようなものである);及び

式 $A_e (M'_{p'} O_{q'})$ を有する部分(式中、

-M'は、酸素(O)と結合してアニオンを形成することができる少なくとも1種の元素であり;

-Aは、1種以上の、好ましくは1種の常磁性ランタニドイオン(複数可)に相当し;且つ

-p'、q'、及びeの値は、 $A_e (M'_{p'} O_{q'})$ の電気的中性が守られるようなものである)。

#### 【請求項3】

M及びM'が、互いに独立に、V、P、W、Mo、及びAsにより構成される群から選択され、好ましくはP及び/又はV、より好ましくはVである、請求項1又は2記載の使用。

#### 【請求項4】

Lが、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、及びYbにより構成される群から選択され、好ましくはEuである、請求項1～3のいずれか一項記載の使用。

#### 【請求項5】

Xが、ランタニド及びBiにより構成される群から選択され、好ましくはLa、Y、Gd、及びBiにより構成される群から選択され、より好ましくはYである、請求項1～4のいずれか一項記載の使用。

#### 【請求項6】

前記比 $b/(b+a)$ が、10%～60%、又は20%～50%、又は25%～45%、又は10%～75%、又は20%～75%、又は25%～75%であり、特におよそ $30\% \pm 5\%$ 又はおよそ $40\% \pm 5\%$ である、請求項1～5のいずれか一項記載の使用。

#### 【請求項7】

Aが、Ce、Pr、Nd、Eu、Gd、Tb、Ho、Er、Tm、及びYbにより構成される群から選択され、好ましくはGdである、請求項1～6のいずれか一項記載の使用。

#### 【請求項8】

X'が、存在する場合、ランタニド及びBiにより構成される群から選択され、好ましくはLa、Y、Gd、及びBiにより構成される群から選択され、より好ましくはYである、請求項1～7のいずれか一項記載の使用。

#### 【請求項9】

前記比 $e/(e+f)$ が90%～100%又は95%～100%であり、好ましくは100%である、請求項1～8のいずれか一項記載の使用。

#### 【請求項10】

p及びp'が、互いに独立に、0又は1に等しく、好ましくは1に等しく、且つ/又はq及びq'は、互いに独立に、2～5の範囲であり、好ましくは4に等しい、請求項1～9のいずれか一項記載の使用。

#### 【請求項11】

前記粒子が式 $X_a Eu_b (V_p O_q) / A_e X'_f (M'_{p'} O_{q'})$ 又は式 $X_a Eu_b (V_p O_q) / A_e (M'_{p'} O_{q'})$ を、特に、式 $X_a Eu_b (VO_4) / A_e X'_f (M'_{p'} O_{q'})$ 又は式 $X_a Eu_b (VO_4) / A_e (M'_{p'} O_{q'})$ を有するように、MがVであり、LがEuである、請求項1～10のいずれか一項記載の使用。

#### 【請求項12】

式 $X_a L_b (M_p O_q)$ を有する部分及び式 $A_e X'_f (M'_{p'} O_{q'})$ を有する部分、又は式 $X_a L_b (M_p O_q)$ を

有する部分及び式 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ を有する部分が、コア/シェル構造と称される構造に配置され、特に、式 $X_aL_b(M_pO_q)$ を有する部分が、前記粒子の該コアを構成し、式 $A_eX'_{f'}(M'_{p'}O_{q'})$ を有する部分又は式 $A_e(M'_{p'}O_{q'})$ を有する部分が該粒子の該シェルを構成する、請求項1～11のいずれか一項記載の使用。

**【請求項13】**

式 $Y_{0.6}Eu_{0.4}(VO_4)$ を有する部分が、前記粒子の前記コアを構成し、式 $Gd(VO_4)$ を有する部分が該粒子の前記シェルを構成する、式 $Y_{0.6}Eu_{0.4}(VO_4)/Gd(VO_4)$ を有するナノ粒子の、請求項1～12のいずれか一項記載の使用。

**【請求項14】**

前記ナノ粒子が第三の部分により被覆されており、この第三の部分が、準備層、官能基を保持する層、及び生物活性のある分子により構成された層から選択される少なくとも1つの層を含み、特にこの第三の部分が準備層からなるか、準備層及び生物活性のある分子により構成された層からなるか、又は準備層、官能基を保持する層、及び生物活性のある分子により構成された層からなる、請求項1～13のいずれか一項記載の使用。

**【請求項15】**

前記生物活性のある分子が、治療活性のある分子、特に抗癌分子、及び/又は標的化分子、及び/又はステルス剤、及び/又は蛍光分子から選択される、請求項14記載の使用。

**【請求項16】**

前記粒子サイズが、1～500nmの範囲、好ましくは200nm未満、又は100nm未満である、請求項1～15のいずれか一項記載の使用。

**【請求項17】**

前記シェルが常磁性であり、且つ/又はルミネセンスの点で中性である、請求項1～16のいずれか一項記載の使用。

**【請求項18】**

請求項1～17のいずれか一項に定義される粒子組成物、及び医薬として且つ/又は生理的に許容し得るビヒクルを含む、医薬組成物。

**【請求項19】**

画像化において、特に診断用画像化において、MRI、光学イメージング、酸化性物質の光学検出、PET、TDM、又は超音波画像診断からなる群から選択される少なくとも1種の、好ましくは2又は3種の画像化技術において使用するための、及び薬物としての同時使用のための、請求項18記載の医薬組成物。

**【請求項20】**

請求項1～17のいずれか一項に定義される粒子、前記粒子を含む組成物、又は請求項17記載の医薬組成物を利用して、患者又は動物において、MRI、光学イメージング、酸化性物質の光学検出、PET、TDM、又は超音波画像診断、又はこれら技術の少なくとも2種、特に2又は3種の組み合わせにより、信号、特に画像(複数可)を取得する方法であって、  
a)該粒子又は該粒子を含む前記媒体の励起；及び  
b)励起後の、前記粒子に関連する少なくとも1つの信号の取得  
を含む、前記方法。

**【請求項21】**

$Y_aEu_b(P,V)O_4$ 部分及び $Gd(P,V)O_4$ 部分を含み、 $b/b+a$ が10を超え、最大75%になり得るか、又は20%～75%、又は25%～75%、又は25%～45%であるナノ粒子。

**【請求項22】**

式 $Y_aEu_b(P,V)O_4$ を有する部分が前記粒子のコアを構成し、式 $Gd(VO_4)$ を有する部分が前記粒子のシェルを構成する、式 $Y_aEu_b(V,P)O_4/Gd(V,P)O_4$ を有する、請求項21記載のナノ粒子。

**【請求項23】**

画像化において、特に診断用画像化において、MRI、光学イメージング、酸化性物質の光学検出、PET、TDM、又は超音波画像診断からなる群から選択される少なくとも1種の、好ましくは2又は3種の画像化技術において使用するための、及び薬物としての同時使用の

ための、請求項 2 1 又は請求項 2 2 記載のナノ粒子。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 4】

造影剤の性能は、濃度に対して規格化された緩和性(relaxivity)( $r_i$ )により特徴づけられる(Laufferの文献、1987)：

【数 1】

$$r_i = \frac{\left(\frac{1}{T_i}\right)_{obs} - \left(\frac{1}{T_i}\right)_{solv}}{[CA]}$$

(式中、第一項は、ランジュバンの常磁性の定義を利用して、濃度[CA]での常磁性CA溶液中のプロトンの緩和時間の逆数に相当し、第二項は、純粋な反磁性溶媒中のプロトン緩和時間であり、且つ $i$ は1又は2であり得る)。

観察される緩和速度は下記により定義される：

【数 2】

$$\left(\frac{1}{T_i}\right)_{obs} = \left(\frac{1}{T_i}\right)_p + \left(\frac{1}{T_i}\right)_{solv}$$

(式中、添え字 $p$ は、CAの純粋な常磁性寄与を意味する)。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 9】

本発明の粒子とタンパク質又はポリペプチドの濃度の比は、粒子あたり結合すべきタンパク質又はポリペプチドの数の関数として選択される。単一の分子が粒子に固定されるべき場合、及び工程iv)の反応が100%に近い効率を有する場合、工程iv)の実施時に粒子と対象のタンパク質の1:1に近い濃度の比が得られる。工程iv)の実施前のBS<sub>3</sub>に結合した粒子及びタンパク質又はポリペプチドの濃度は、その吸収により決定できる。この工程iv)を実施した後、タンパク質又はポリペプチドと粒子の吸収は重なるため、タンパク質又はポリペプチドの濃度は、プラッドフォード試験などの標準的な試験を利用して決定できる。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 9 1】

本願は、本願に定義された粒子又は本願に定義された組成物、及び医薬として及び/又は生理的に許容し得るビヒクリを含む医薬組成物にも関する。「医薬組成物」という用語は、ヒトだけでなく動物にもおける、特に哺乳動物及び/又はペット(獣医学的使用)における、診断的な使用及び/又は治療的な使用が意図される組成物を意味する。「医薬として及び/又は生理的に許容し得るビヒクリ」という用語は、生物(例えば、非ヒト哺乳動物、及び好ましくはヒト)と接触する医薬組成物を使用するのに好適で、そのため賦形剤のように好ましくは非毒性である作用物質を意味する。そのような生理学的に及び/又は医薬として許容し得るビヒクリの例には、水、食塩水、特に生理溶液、水と混和性の溶媒、

糖類、結合剤、顔料、植物油又は鉱油、水に可溶性であるポリマー、界面活性剤、増粘剤又はゲル化剤、保存剤、及びアルカリ化剤又は酸性化剤がある。本発明の医薬組成物中に含まれてよい賦形剤には、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールなどの糖類、セルロースに基づく調製物、例えばトウモロコシ、コムギ、コメ、又はポテトスター、ゼラチン、ガム、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びポリビニルピロリドン(PVP)などの生理的に許容し得るポリマーがある。特定の実施態様において、賦形剤又はビヒクルは、注射溶液、特に静脈内に注射できる溶液としての、本発明による医薬組成物の製造に意図される。