

【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】平成30年2月8日(2018.2.8)

【公表番号】特表2016-500130(P2016-500130A)

【公表日】平成28年1月7日(2016.1.7)

【年通号数】公開・登録公報2016-001

【出願番号】特願2015-543316(P2015-543316)

【国際特許分類】

C 0 8 B 37/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/107 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 9/51 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/355 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/685 (2006.01)

A 6 1 K 31/122 (2006.01)

A 6 1 K 8/06 (2006.01)

A 6 1 K 8/73 (2006.01)

A 6 1 Q 19/00 (2006.01)

A 6 1 Q 5/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 8 B 37/00 Z

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 9/51

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/355

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/685

A 6 1 K 31/122

A 6 1 K 8/06

A 6 1 K 8/73

A 6 1 Q 19/00

A 6 1 Q 5/00

A 6 1 P 17/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成29年12月21日(2017.12.21)

【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

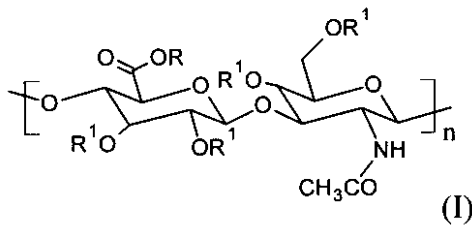
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) に従ったヒアルロン酸の $C_6 - C_{18}$ - アシル化誘導体であって：



式中、R は H^+ 又は Na^+ であり、 R^1 は H 又は $C(=O)C_xH_y$ 又は $C(=O)CH=CH-het$ であり、x は 5 ~ 17 の整数であり、y は 11 ~ 35 の整数であり、 C_xH_y は直鎖又は分岐の飽和又は不飽和 $C_5 - C_{17}$ 鎖であり、het はその内容を N, S 又は O 原子の中から選択できる複素環又は複素芳香族基であり、少なくとも 1 つの繰り返し単位は 1 つ以上の R^1 、 $-C(=O)C_xH_y$ 又は $C(=O)CH=CH-het$ 基を含み、n は 12 ~ 4000 の範囲であるものとする誘導体。

【請求項 2】

R は H^+ 又は Na^+ であり、 R^1 は $-C(=O)(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3$ であることを特徴とする請求項 1 に記載のヒアルロン酸の $C_6 - C_{18}$ - アシル化誘導体。

【請求項 3】

水と水混和性非プロトン性溶媒との混合液中、塩基及び触媒の存在下で、ヒアルロン酸は、2, 4, 6 - トリクロロ安息香酸の塩化物又は $R_3-CO-Cl$ ：式中 R_3 は脂肪族又は分岐 $C_1 - C_{30}$ - アルキル、複素芳香族官能基又は芳香族官能基である：の有機塩化物により活性化された $C_6 - C_{18}$ - カルボン酸と反応することを特徴とする一般式 (I) に従ったヒアルロン酸の誘導体の調製方法。

【請求項 4】

ヒアルロン酸が遊離酸の形態又は薬学的に許容可能な塩の形態であり、その分子量が $5 \times 10^3 \sim 1.6 \times 10^6$ であることを特徴とする請求項 3 に記載の調製方法。

【請求項 5】

ヒアルロン酸を水と水混和性非プロトン性溶媒との混合液中に溶解し、前記溶媒は極性有機溶媒であり、水分は 10 ~ 99 体積%であることを特徴とする請求項 3 又は 4 に記載の調製方法。

【請求項 6】

前記水混和性非プロトン性溶媒がジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル又はイソプロパノールであることを特徴とする請求項 3 ~ 5 いずれか 1 項記載の調製方法。

【請求項 7】

反応混合液は R'_3N 塩基：式中、 R' は直鎖又は分岐 C_nH_m 炭化水素鎖であり、n は 1 ~ 4 の整数であり、m は 3 ~ 9 の整数である：例えばトリエチルアミンをヒアルロン酸の二量体に対して 0.01 ~ 20 当量の量で含み、触媒はジメチルアミノピリジンなどの置換ピリジンから成る基より選択され、その量はヒアルロン酸の二量体に対して 0.01 ~ 1 当量であることを特徴とする請求項 3 ~ 6 いずれか 1 項記載の調製方法。

【請求項 8】

初めに $C_6 - C_{18}$ - カルボン酸の活性化を、塩基及び 2, 4, 6 - トリクロロ安息香酸若しくはその誘導体の存在下、又は塩基及び有機塩化物の存在下、極性有機溶媒中で行い、次に、活性化 $C_6 - C_{18}$ - カルボン酸を含む混合液をヒアルロン酸に添加し、これを水、有機溶媒、塩基及び触媒の混合液に溶解し、得られた反応生成物は一般式 (I) に従った誘導体であることを特徴とする請求項 3 ~ 7 いずれか 1 項記載の調製方法。

【請求項 9】

前記 $C_6 - C_{18}$ - カルボン酸がカプロン酸，エナント酸，カプリル酸，カプリン酸，パルミチン酸，ステアリン酸，オレイン酸，リノール酸及びリノレン酸から成る群より選択されることを特徴とする請求項 3 ～ 8 いずれか 1 項記載の調製方法。

【請求項 10】

前記活性化された $C_6 - C_{18}$ - カルボン酸の量は，ヒアルロン酸の二量体に対して 0.01 ～ 5 当量であることを特徴とする請求項 3 ～ 9 いずれか 1 項記載の調製方法。

【請求項 11】

$C_6 - C_{18}$ - カルボン酸の活性化を 20 ～ 60 分で，5 ～ 120 分行うことを特徴とする請求項 3 ～ 10 いずれか 1 項記載の調製方法。

【請求項 12】

前記活性化された $C_6 - C_{18}$ - とヒアルロン酸との反応を 20 ～ 60 分で，1 ～ 24 時間行うことを特徴とする請求項 3 ～ 11 いずれか 1 項記載の調製方法。

【請求項 13】

後続して，前記ヒアルロン酸の $C_6 - C_{18}$ - アシル化誘導体を前記反応混合液から分離し，洗浄し，乾燥し，凍結乾燥することを特徴とする請求項 3 ～ 12 いずれか 1 項記載の調製方法。

【請求項 14】

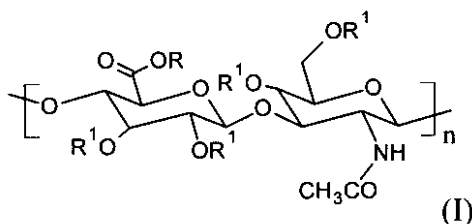
前記ヒアルロン酸の $C_6 - C_{18}$ - アシル化誘導体を NaCl 及びアルコールを使用した沈殿工程で反応混合液から分離することを特徴とする請求項 13 記載の調製方法。

【請求項 15】

前記ヒアルロン酸の $C_6 - C_{18}$ - アシル化誘導体をアルコールで洗浄することを特徴とする請求項 13 又は 14 記載の調製方法。

【請求項 16】

一般式 (I)：



(式中，R は H^+ 又は Na^+ であり， R^1 は H 又は $C(=O)C_xH_y$ 又は $C(=O)CH=CH-het$ であり， x は 5 ～ 17 の整数であり， y は 11 ～ 35 の整数であり， C_xH_y は直鎖又は分岐の飽和又は不飽和 $C_5 - C_{17}$ 鎖であり， het はその内容を N，S 又は O 原子の中から選択できる複素環又は複素芳香族基であり，少なくとも 1 つの繰り返し単位は 1 つ以上の R^1 ， $-C(=O)C_xH_y$ 又は $C(=O)CH=CH-het$ 基を含み， n は 12 ～ 4000 の範囲である) に従ったヒアルロン酸の $C_6 - C_{18}$ - アシル化誘導体をベースとするナノミセル組成物であって，組成物はヒアルロン酸に結合した $C_6 - C_{18}$ - アシル基に形成された疎水性コア及びヒアルロン酸の親水性官能基により形成された親水性シェルから成るナノミセルを含み，1 種以上の生物学的活性物質が前記ナノミセル中に物理的に結合されていることを特徴とするナノミセル組成物。

【請求項 17】

前記ヒアルロン酸の $C_6 - C_{18}$ - アシル化誘導体の質量含有量に対して 0.3 ～ 50 重量%の生物学的活性物質を含み，前記生物学的活性物質が薬学的活性物質及び美容的活性物質から成る群より選択されることを特徴とする請求項 16 記載のナノミセル組成物。

【請求項 18】

前記ヒアルロン酸の $C_6 - C_{18}$ - アシル化誘導体の質量含有量に対して 0.3 ～ 50 重量%の生物学的活性物質を含み，前記生物学的活性物質がビタミン，医薬，細胞増殖抑制剤，植物エキス，植物複合体若しくは植物活性物質，鉱物及び植物油，並びにこれらの

混合物から成る群より選択されることを特徴とする請求項 16 記載のナノミセル組成物。

【請求項 19】

生物学的活性物質がトコフェロール，パクリタキセル，ホスファチジルコリン又はコエンザイム Q10 であることを特徴とする請求項 17 又は 18 記載のナノミセル組成物。

【請求項 20】

その臨界凝集濃度より高い濃度で前記ヒアルロン酸の C₆ - C₁₈ - アシル化誘導体を含むことを特徴とする請求項 16 ~ 19 いずれか 1 項記載のナノミセル組成物。

【請求項 21】

当該組成物が水溶液の状態であるとき，前記ヒアルロン酸の C₆ - C₁₈ - アシル化誘導体の濃度は 0.0001 mg・mL⁻¹ ~ 30 mg・mL⁻¹ の範囲であることを特徴とする請求項 16 ~ 20 いずれか 1 項記載のナノミセル組成物。

【請求項 22】

前記生物学的活性物質は，前記ヒアルロン酸の C₆ - C₁₈ - アシル化誘導体の質量含有量に対して 0.05 ~ 40 重量%の量の鉱物又は植物油であることを特徴とする請求項 16 ~ 21 いずれか 1 項記載のナノミセル組成物。

【請求項 23】

液体で水不溶性の生物学的活性物質を含み，前記物質には，そこに溶解した状態の追加的生物学的活性物質が含まれていることを特徴とする請求項 16 ~ 22 いずれか 1 項記載のナノミセル組成物。

【請求項 24】

液体で水不溶性の前記生物学的活性物質は鉱物又は植物油であり，前記追加的生物学的活性物質は薬学又は美容的活性物質に属することを特徴とする請求項 23 記載のナノミセル組成物。

【請求項 25】

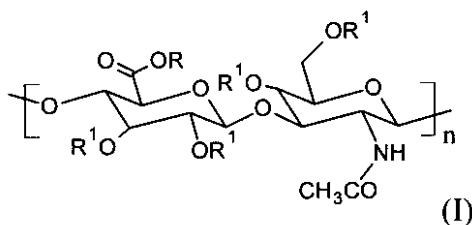
液体で水不溶性の前記生物学的活性物質は鉱物又は植物油であり，前記追加的生物学的活性物質はビタミン，医薬，細胞増殖抑制剤，植物エキス，植物複合体若しくは植物活性物質，又はこれらの混合物に属することを特徴とする請求項 23 記載のナノミセル組成物。

【請求項 26】

溶液，ナノエマルジョン，マイクロエマルジョン，コアセルベート又はゲルの形態をとることを特徴とする請求項 16 ~ 25 いずれか 1 項記載のナノミセル組成物。

【請求項 27】

前記一般式 (I)



(式中，R は H⁺ 又は Na⁺ であり，R¹ は H 又は C(=O)C_xH_y 又は C(=O)CH=CH-het であり，x は 5 ~ 17 の整数であり，y は 11 ~ 35 の整数であり，C_xH_y は直鎖又は分岐の飽和又は不飽和 C₅ - C₁₇ 鎖であり，het はその内容を N，S 又は O 原子の中から選択できる複素環又は複素芳香族基であり，少なくとも 1 つの繰り返し単位は 1 つ以上の R¹，-C(=O)C_xH_y 又は C(=O)CH=CH-het 基を含み，n は 12 ~ 4000 の範囲である) に従ったヒアルロン酸の C₆ - C₁₈ - アシル化誘導体を水に溶解し，前記生物学的活性物質を有機溶媒に溶解し，得られた溶液を混合し，その後，有機溶媒を除去することを特徴とする請求項 16 ~ 26 のいずれか 1 項で定義したナノミセル組成物の調製方法。

【請求項 28】

前記有機溶媒を真空蒸発で除去し、その後、水相を乾燥させ、そして再水和させ、得られたナノミセル構造物を濾過し、最後に凍結乾燥させることを特徴とする請求項 27 記載の調製方法。

【請求項 29】

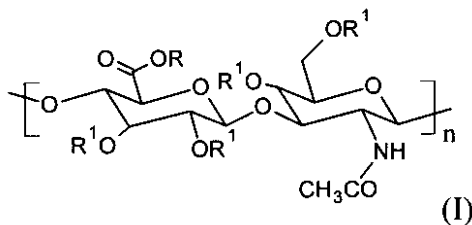
前記有機溶媒を透析により除去し、その後、得られたナノミセル構造物を濾過し、最後に凍結乾燥させることを特徴とする請求項 26 記載の調製方法。

【請求項 30】

前記有機溶媒がトリクロロメタンなどの揮発性塩化溶媒、又はエタノールやイソプロパノールなどのアルコールであることを特徴とする請求項 27 ~ 29 いずれか 1 項記載の調製方法。

【請求項 31】

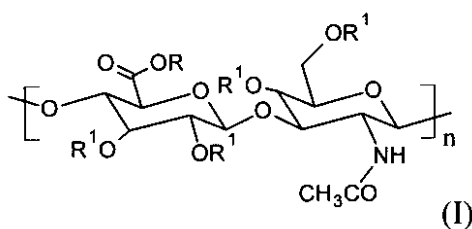
前記一般式 (I)



(式中、R は H + 又は Na + であり、R' は H 又は C(=O)C_xH_y 又は C(=O)CH=CH-het であり、x は 5 ~ 17 の整数であり、y は 11 ~ 35 の整数であり、C_xH_y は直鎖又は分岐の飽和又は不飽和 C₅-C₁₇ 鎖であり、het はその内容を N, S 又は O 原子の中から選択できる複素環又は複素芳香族基であり、少なくとも 1 つの繰り返し単位は 1 つ以上の R₁, -C(=O)C_xH_y 又は C(=O)CH=CH-het 基を含み、n は 12 ~ 4000 の範囲である) に従った前記ヒアルロン酸の C₆-C₁₈-アシル化誘導体を水に溶解し、次いで液体で水不溶性の生物学的活性物質と混合し、そこで得られた混合液を音波処理によりホモジナイズし、マイクロエマルジョン又はナノエマルジョンを形成することを特徴とする請求項 16 で定義したナノミセル組成物の調製方法。

【請求項 32】

前記一般式 (I)



(式中、R は H + 又は Na + であり、R' は H 又は C(=O)C_xH_y 又は C(=O)CH=CH-het であり、x は 5 ~ 17 の整数であり、y は 11 ~ 35 の整数であり、C_xH_y は直鎖又は分岐の飽和又は不飽和 C₅-C₁₇ 鎖であり、het はその内容を N, S 又は O 原子の中から選択できる複素環又は複素芳香族基であり、少なくとも 1 つの繰り返し単位は 1 つ以上の R₁, -C(=O)C_xH_y 又は C(=O)CH=CH-het 基を含み、n は 12 ~ 4000 の範囲である) に従った前記ヒアルロン酸の C₆-C₁₈-アシル化誘導体を水に溶解し、次いで、追加的生物学的活性物質が溶解されている液体で水不溶性の生物学的活性物質と混合し、そこで得られた混合液を音波処理によりホモジナイズし、マイクロエマルジョン又はナノエマルジョンを形成することを特徴とする請求項 23 ~ 25 いずれか 1 項で定義したナノミセル組成物の調製方法。

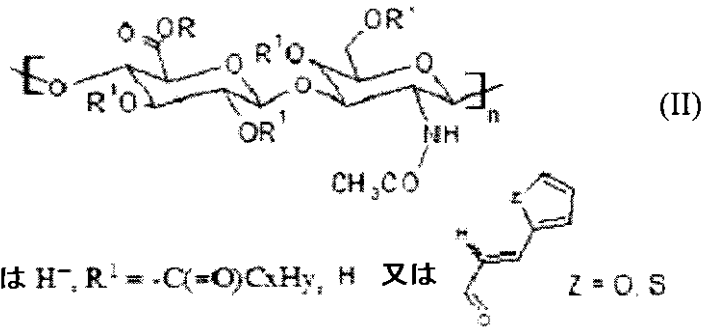
【請求項 33】

製薬用途又は化粧用途での請求項 16 ~ 26 のいずれか 1 項で定義したナノミセル組成

物の使用。

【請求項 3 4】

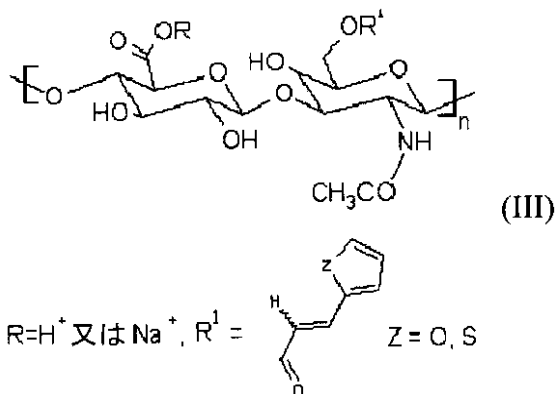
一般式 (II) に従った $C_6 - C_{18}$ - アシル化ヒアルロナンを調製することを特徴とする安定化ナノミセル組成物の調製方法であって：



式中、 R は H^+ 又は Na^+ であり、1 つ以上の R' メンバーは、少なくとも 1 つの繰り返し単位において、飽和又は不飽和の $C_6 - C_{18}$ 直鎖アシル基を表し、さらに少なくとも 1 つの繰り返し単位において、3 - (2 - チエニル) アクリル酸若しくは 3 - (2 - フリル) アクリル酸、又はこれらの酸の誘導体を表し、そこで、ナノミセル組成物を前記一般式 (II) に従った前記 $C_6 - C_{18}$ - アシル化ヒアルロナンから調製し、その後、この組成物を架橋反応で安定化する調製方法。

【請求項 3 5】

最初に、水及び水混和性非極性溶媒の混合物中、塩基及び触媒の存在下で、ヒアルロン酸を、2, 4, 6 - トリクロロ安息香酸の塩化物で活性化された又は $R_3 - CO - Cl$ ：式中、 R_3 は脂肪族又は分岐 $C_1 - C_{30}$ - アルキルであり、場合により複素芳香族又は芳香族官能基を含む：の有機塩化物で活性化された 3 - (2 - チエニル) アクリル酸若しくは 3 - (2 - フリル) アクリル酸又はそのいずれかの酸の誘導体と反応させて式 (III) に従ったアクリル化ヒアルロナンを形成し：



その後、水及び水混和性非極性溶媒中、塩基及び触媒の存在下で、前記式 (III) に従ったアクリル化ヒアルロナンを 2, 4, 6 - トリクロロ安息香酸の塩化物、又は $R_3 - CO - Cl$ ：式中、 R_3 は脂肪族又は分岐 $C_1 - C_{30}$ - アルキルであり、場合により複素芳香族又は芳香族官能基を含む：の有機塩化物により活性化した $C_6 - C_{18}$ - カルボン酸と反応させ、前記式 (II) に従った $C_6 - C_{18}$ - アシル化ヒアルロナンを形成し、次に請求項 2 5 ~ 3 0 いずれか 1 項で定義した方法を利用して前記式 (II) に従った前記ヒアルロナンからナノミセル組成物を調製し、その後、当該組成物をラジカル反応による架橋反応に供することを特徴とする請求項 3 4 記載の調製方法。

【請求項 3 6】

前記ラジカル反応が架橋剤に触媒されることを特徴とする請求項 3 4 又は 3 5 記載の調製方法。

【請求項 3 7】

前記架橋剤がペルオキシ二硫酸アンモニウムであることを特徴とする請求項 3 6 記載の

調製方法。