

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-507470

(P2014-507470A)

(43) 公表日 平成26年3月27日(2014.3.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 8 4
A 6 1 P 39/02 (2006.01)	A 6 1 P 39/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁)

(21) 出願番号	特願2013-557712 (P2013-557712)	(71) 出願人	513226276
(86) (22) 出願日	平成24年1月6日 (2012.1.6)		ユニヴァーシティ オブ ケンタッキー
(85) 翻訳文提出日	平成25年10月29日 (2013.10.29)		リサーチ ファウンデーション
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/020418		UNIVERSITY OF KENTU
(87) 国際公開番号	W02012/121798		CKY RESEARCH FOUNDA
(87) 国際公開日	平成24年9月13日 (2012.9.13)		TION
(31) 優先権主張番号	13/041,798		アメリカ合衆国 ケンタッキー州 405
(32) 優先日	平成23年3月7日 (2011.3.7)		06-0286, レキシントン, ユニヴァ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ーシティ オブ ケンタッキー, アステッ
			ク ビルディング エイ144
			A144 ASTeCC Buildin
			g, University of Ken
			tucky, Lexington, KY
			40506-0286 United S
			tates of America
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織から元素を除去するチオール含有化合物およびその製剤

## (57) 【要約】

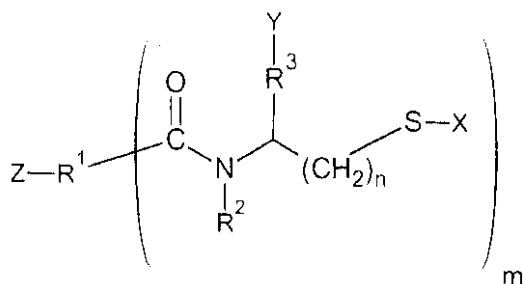
【構成】治療上有効な量の配位子を含む、重金属毒性および/または酸化ストレスを緩和するための方法及び製剤処方である。化学式中、 $R^1$  はベンゼン、ピリジン、ピリジン-4-オン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキルからなる群から選択される基であり、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $R^3$  は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $X$  は他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、システイン、ホモシステイン、グルタチオン、リポ酸、ジヒドロリポ酸、チオリン酸塩(エステル)、 $N$ -アセチルシステイン、メルカプト酢酸、メルカプトプロピオン酸、 $\gamma$ -グルタミルシステイン、フィトキチン、チオサリチル酸塩(エステル)、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に1~10であり、 $m$  は1~6であり、 $Y$  は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であり、そして $Z$  は水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、ヒドロキシ基、 $NH_2$ 、 $HSO_3$ 、ハロゲン、カルボニル基、有機基、生物学的基、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基である。

【選択図】図1

## 【特許請求の範囲】

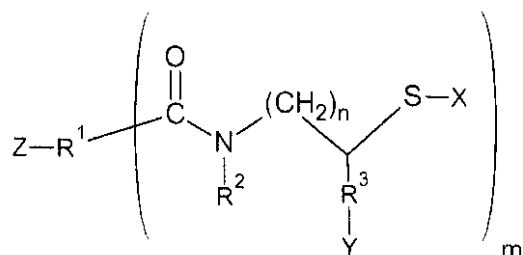
## 【請求項 1】

下記化学式の化合物：



10

または



20

(ただし、 $\text{R}^1$  はベンゼン、ピリジン、ピリジン - 4 - オン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $\text{R}^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $\text{R}^3$  は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $\text{X}$  は他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、システイン、ホモシステイン、グルタチオン、リポ酸、ジヒドロリポ酸、チオリン酸塩（エステル）、 $\text{N}$  - アセチルシステイン、メルカプト酢酸、メルカプトプロピオン酸、 $\gamma$  - グルタミルシステイン、フィトキラチン、チオサリチル酸塩（エステル）、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、 $m$  は 1 ~ 6 であり、 $\text{Y}$  は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であり、そして  $\text{Z}$  は水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、ヒドロキシ基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{HSO}_3$ 、ハロゲン、カルボニル基、有機基、生物学的基、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であるが、 $\text{R}^1$  がアルキル基を表わす場合、少なくとも一つの  $\text{X}$  が同時に水素を表わすことはない。) の治療上有効な量を哺乳類動物に投与することからなる哺乳動物における重金属毒性を緩和することを特徴とする方法。

30

40

## 【請求項 2】

$m = 2$  である請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

少なくとも一つの  $\text{R}^3$  が、カルボキシ基からなる請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

少なくとも一つの  $\text{X}$  が、グルタチオンからなる請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

少なくとも一つの  $\text{R}^3$  が、カルボン酸、メチルエステルまたはエチルエステルからなる請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 6】

50

2つの $R^2$ が水素からなり、2つの $R^3$ がカルボキシル基からなり、2つの $X$ がグルタチオンからなり、そして2つの $n$ が1である請求項1に記載の方法。

【請求項7】

$R^1$ がベンゼンである請求項1に記載の方法。

【請求項8】

経口投与、経粘膜投与、経皮投与、経鼻投与、座薬投与、静脈内投与、およびこれらを組み合わせた投与形態からなる群から選択される少なくとも一つの投与経路を選択する請求項1に記載の方法。

【請求項9】

投与量が、哺乳動物全体重1kg当たり前記化合物約0.5～100mgである請求項8に記載の方法。

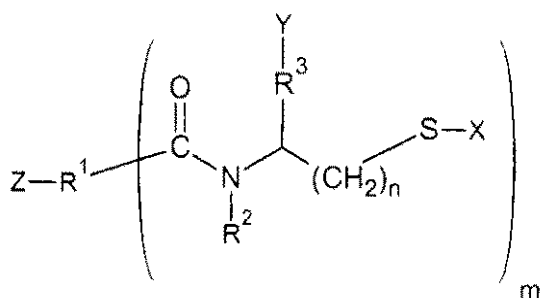
10

【請求項10】

投与量が、哺乳動物全体重1kg当たり前記化合物約0.5～60mgである請求項9に記載の方法。

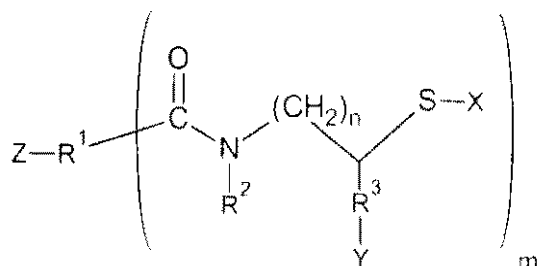
【請求項11】

下記化学式の化合物：



20

または



30

(ただし、 $R^1$ はベンゼン、ピリジン、ピリジン-4-オン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $R^2$ は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $R^3$ は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $X$ は他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、システイン、ホモシステイン、グルタチオン、リポ酸、ジヒドロリポ酸、チオリン酸塩(エステル)、N-アセチルシステイン、メルカプト酢酸、メルカプトプロピオン酸、 $\gamma$ -グルタミルシステイン、フィトキラチン、チオサリチル酸塩(エステル)、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $n$ は他とは無関係に1～10であり、 $m$ は1～6であり、 $Y$ は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であり、そして $Z$ は水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、ヒドロキシル基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{HSO}_3$ 、ハロゲン、カルボニル基、有機基、生物学的基、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であるが、 $R^1$ がアルキル基を表わす場合、少なくと

40

50

も一つの X が同時に水素を表わすことはない。) の治療上有効な量を哺乳動物に投与することからなる哺乳動物における酸化ストレスを緩和することを特徴とする方法。

【請求項 1 2】

m = 2 である請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

少なくとも一つの R<sup>3</sup> が、カルボキシル基からなる請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

少なくとも一つの X が、グルタチオンからなる請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

少なくとも一つの R<sup>3</sup> が、カルボン酸、メチルエステルまたはエチルエステルからなる請求項 1 3 に記載の方法。少なくとも一つの R<sup>3</sup> がカルボキシル基からなる請求項 1 4 に記載の方法。

10

【請求項 1 6】

R<sup>1</sup> がベンゼンである請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 7】

経口投与、経粘膜投与、経皮投与、経鼻投与、座薬投与、静脈内投与、およびこれらを組み合わせた投与形態からなる群から選択される少なくとも一つの投与経路を選択する請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

投与量が、哺乳動物全体重 1 k g 当たり前記化合物約 0.5 ~ 100 m g である請求項 1 7 に記載の方法。

20

【請求項 1 9】

投与量が、哺乳動物全体重 1 k g 当たり前記化合物約 0.5 ~ 60 m g である請求項 1 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願への相互参照】

【0001】

本出願は、2010年9月28日を出願日とする米国特許出願第12/892,464号の一部継続出願であり、そしてこの米国出願はさらに2010年9月28日に出願された国際特許出願第PCT/US10/50512号の継続であり、これら出願明細書の開示内容全体を援用するものとする。

30

【技術分野】

【0002】

本発明は、広範囲にわたる金属および主族元素への共有結合に利用される化合物に関し、より具体的にはイオウ含有配位子およびこれらを利用して、固体、液体および気体から汚染物を除去することに関する。

【背景技術】

【0003】

重金属汚染および主族元素汚染は、世界的に存在し、拡大しつつある問題である。過去数十年、連邦政府および州政府は、表面水および地下水を汚染物質から保護するために環境条例を定めてきている。これら条例要件に応じて、表面水、地下水および土壌から汚染物を沈殿させるために数多くの製品が開発されている。水および土壌から金属を沈殿させるさいに利用されている組成物および方法の実例については、USP6,586,600に詳しい説明がある。この公報の開示全体は、ここに援用するものとする。

40

【0004】

金属および主族元素を結合できる配位子を汚染改善に利用できる産業上・環境上の分野が多数ある。例えば、廃棄物処理施設、塩素を含有するアルカリ産業施設、金属仕上げ加工産業施設およびある種の都市埋立地から出る廃水を原因とする汚染問題がある。同様に、採掘を行っている鉱山および廃山の両者から出てくる水の金属含有量も、重金属産業をもつ地理学的領域では大きな環境問題である。また、天然ガスポンプハウス付近にある土

50

地や表面水にも同様な金属汚染問題がある。石炭火力発電プラントや都市廃棄物や医療廃棄物の焼却から排出されるガスは水銀を含有している。このように、ガス、水溶液、非水性溶液や固体基質から金属や主族元素に結合し、これらを除去できる配位子が求められている。

#### 【 0 0 0 5 】

イオウ含有化合物を使用して、重金属を結合することは公知である。例えば、Thio - Red (登録商標) は、水から2価の重金属を沈殿処理するために使用されている化学試薬である。この試薬は、(カリウムを含むこともある) ナトリウムチオカーボネート、硫化物およびその他のイオウ種からなる複雑な水溶液である。Thio - Red (登録商標) は、金属チオカーボネートではなく、むしろ金属硫化物(即ちCuS、HgS、PbS、ZnSなど)の生成を通じて水溶液から最終的にCu、Hg、Pb、Znを除去するものである。HMP - 2000 (登録商標) などのナトリウムジアルキルジチオカルバメート、カリウムジアルキルジチオカルバメートも、金属沈殿剤として広く利用されている。ところが、産業上現在利用されている多くの試薬の、重金属に対して安定な共有結合を形成できる力が制限されているため、汚染改善に関しては大きな懸念がある。十分な、即ち金属特異性をもつ結合サイトが欠いている試薬の場合、経時的に不安定で、かつある種のpH条件下で不安定になる金属沈殿物を形成する恐れがある。このような不安定な沈殿物は結合した金属を環境中に放出する場合があります、汚染処理剤または汚染改善剤としては満足のものではない。さらに、これら試薬は、単純な金属硫化物を形成する場合があります、これら金属硫化物は細菌によりメチル化することがある(Hgの場合、水溶性カチオン $\text{MeHg}^+$ が生成する)。従って、金属や主族元素に結合するだけでなく、広範な環境条件において、また長期間にわたって汚染元素を保持する安定な不溶沈殿物を形成するようにこれら元素に結合する配位子が求められている。

#### 【 0 0 0 6 】

同様に、金属をキレート化する各種キレーター(chelator)を利用することも公知である。現在行われている多くの研究は、住民の水銀やその他の毒性重金属への暴露が増加していることを反映している。水銀中毒などの重金属中毒を治療するために現在承認されている結合剤の実例は、ジメルカプトプロパンスルホネート(DMPS)やジメルカプトコハク酸(DMSA)であり、これらは作業員などの重金属への暴露に対処するために第2次世界大戦時に導入されたものである。“キレーター”とも呼ばれることがあるDMPSやDMSAなどの従来の化合物は、語の化学的に意味においては真のキレーターではない。これは、隣接炭素原子のイオウ間のスペースが十分でないため、大きな金属原子が、真の“キレート”を形成するための必要条件である、同時に2つのイオウに結合することができないからである。むしろ、DMPSやDMSAは金属とともに結合サンドイッチ錯体を形成する。この場合、例えば2つの結合分子が一つの水銀原子に結合する。この結合力は、チオール(-SH)基と $\text{Hg}^{2+}$ との間に2つの結合を形成する真のキレーターの場合よりも弱い。また、負電荷特性に基づいて、DMPS、DMSAやEDTAなどの結合剤は必須金属である $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$ などを始めとするすべての金属イオンに対して非特異的な吸引を示す。尿を通じて体内からこれら結合剤が直ちに排泄されるため、体内からこれら必須金属を奪う否定的な作用はない。死は、キレーション治療と呼ばれている過程で荷電結合化合物により必須金属が奪われることによって生じるため、この治療は、経験のある医者によって行われる必要がある。

#### 【 0 0 0 7 】

水銀などの重金属は典型的な脂質可溶性物質であり、従って、 $\text{M}^{2+}$ としての在来の2価金属イオンキャリア(例えば $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ )を介して細胞膜を透過する物質であるため、細胞間で濃縮する場合があります、無制限に中枢神経系を始めとする脂肪質、即ち脂肪、組織や脂質濃度が高い他の組織において濃縮する。実際、水銀やその他の重金属は、哺乳類、魚類などの疎水性部位において、例えば脂肪組織、細胞膜、細胞の内部の脂質含有部位において優先的に分布し、そこで濃縮を起こす。

#### 【 0 0 0 8 】

10

20

30

40

50

このように、現在利用でき、承認されている重金属結合剤には、金属および/または主族元素に対する高い親和性、尿ではなく便を通じての排泄などのより安全な排泄特性をもつ設計のすぐれた真のキレーターの合成によって改善できると考えられる化学的性質全体についていくつかの欠点がある。このような設計のすぐれた真のキレーターの場合、電荷のない化合物であって、脂質可溶性または疎水性化合物であるのが望ましいと思われる。あるいは、体内において水溶性（血液流によって送るのに好適である）から脂質可溶性化合物に転換し、水銀やその他の重金属負荷が主に存在する脂肪（疎水性）組織に分布する化合物である。さらに、このようなキレーターは、重金属暴露がない場合、単独では哺乳類に対して毒性が低く、場合によってはさらに望ましいことに毒性を示さない。また、これらは、重金属および主族元素に例外的に強く結合するため、毒性作用がなく、または身体

10

20

30

40

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】USP 6,586,600

【非特許文献】

【0010】

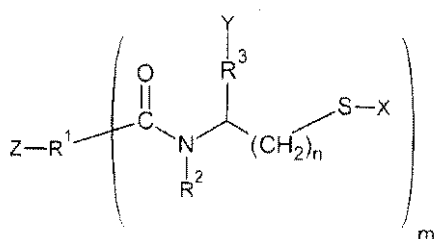
【非特許文献1】Cai, M., et al; Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. 2007, 268, 82

【非特許文献2】Jyothi, T.M., et al; Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2881

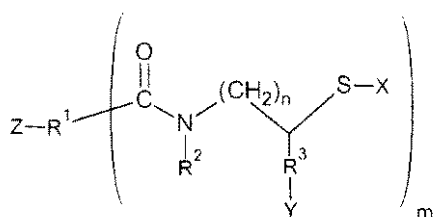
【発明の概要】

【0011】

本発明の一つの実施態様の場合、キレート配位子は以下の一般式をもつ。



または



式中、 $\text{R}^1$  はベンゼン、ピリジン、ピリジン-4-オン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $\text{R}^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $\text{R}^3$  は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $\text{X}$  は他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボ

キシレートエステル、システイン、ホモシステイン、グルタチオン、リボ酸、ジヒドロリボ酸、チオリン酸塩（エステル）、N - アセチルシステイン、メルカプト酢酸、メルカプトプロピオン酸、 $\gamma$ -グルタミルシステイン、フィトキラチン（phytochelatin）、チオサリチル酸塩（エステル）、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、nは他とは無関係に1～10であり、mは1～6であり、Yは他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であり、そしてZは水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、ヒドロキシ基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{HSO}_3$ 、ハロゲン、カルボニル基、有機基、生物学的基、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であるが、 $\text{R}^1$ がアルキル基を表わす場合、少なくとも一つのXが同時に水素を表わすことはない。

10

#### 【0012】

本発明の一つの態様の場合、本発明は、出発原料から金属および/または主族元素を除去する方法に関する。本発明方法では、安定な配位子 - 金属錯体および/または配位子 - 主族元素錯体を形成する十分な時間、有効作用量の上記のようなイオン含有キレート配位子を出発原料に接触させることからなり、これら金属錯体および/または主族元素錯体は、酸性pH値および塩基性pH値の所定範囲において本質的に不可逆的に上記配位子に結合した状態を維持する。

#### 【0013】

本発明の別な態様の場合、本発明は、ヒトおよび/または動物の体内にある脂質含有組織から金属および/または主族元素を除去する方法に関する。本発明方法では、所定量の上記のようなイオン含有キレート配位子を静脈投与し、配位子 - 金属錯体および/または配位子 - 主族元素錯体を形成し、そしてこれら錯体を体外に排泄する。本発明では、例えばUSP 6,586,600（発明者：Atwood等）に開示されているような従来の電荷のない疎水性化合物のうちある種のものが、試験動物に注射投与した場合に、あるいは試験動物が摂取した場合に、例外的に低い毒性を示すことを見出した。不利な点は、これら疎水性化合物が水に不溶なため、静脈投与の対象になりにくい点である。静脈（IV）投与の利点は、全体的な投与速度にあり、また意識のない患者を治療できる点である。従って、本明細書においては、最初は電荷をもつ水溶性化合物として提供することができる、電荷のない非毒性キレーターの同族体について説明する。これら水溶性化合物は、血液内で電荷をもたない脂質可溶性化合物に転換するため、細胞膜や細胞およびその他の疎水性部位に入り込むことができ、ブラッドブレインバリア（blood brain barrier）に対してすら突き抜けることができる。

20

30

#### 【0014】

さらに、本発明は、一度は水溶性キレーターに取りこまれた細胞内酵素によって転換できる、電荷のない非毒性脂質可溶性同族体を提供するものである。これら同じ化合物を酵素（エステラーゼ）で外部処理すると、IVに好適な水溶性にすることができる。これは、特に細胞に入り込まず、またブラッドブレインバリアを突破せず、にもかかわらず高い重金属および/または主族元素親和性を保持する治療が必要な場合に有用である。

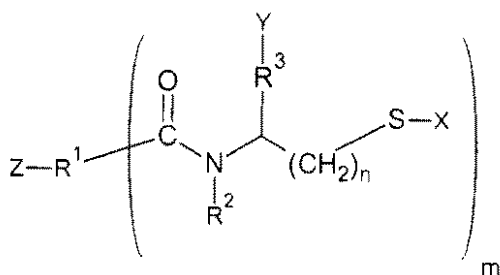
#### 【0015】

この態様の一つの実施態様の場合、上記キレーターは、芳香族環構造を含み、そしてさらに有機環構造および/またはペンダントチオール鎖に付加的な官能基を有するチオール/チオレート化合物である。これら化合物の代表的な構造式を以下に示す。式中、ZおよびYは限定するわけではないが、OH、COOH、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{HSO}_3$ 、ハロゲンなどを始めとする有機基、有機金属基および無機基を各種組み合わせたものであればよい。Xとしては水素、ハロゲン、チオエーテルおよび関連誘導体を与える有機基、または限定するわけではないが、元素の周期律表の第1族および第2族から選択される金属のうち一種か2種以上であればよく、また限定するわけではないが、グルタチオン、システイン、ホモシステイン、リボ酸、ジヒドロリボ酸、チオリン酸塩（エステル）、N - アセチルシステイン、メルカプト酢酸、メルカプトプロピオン酸、 $\gamma$ -グルタミルシステイン、フィトキラチン、チオサリチル酸塩（エステル）を含む末端スルフヒドリルを含む電荷をもつ分子を

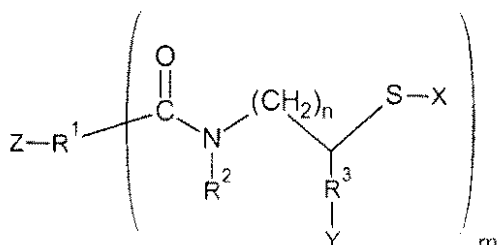
40

50

有するものでもよい。nは1～10の整数であればよい。他の芳香族基としては、上記したナフタレン、アントラセン、フェナントレンなどがある。



または



10

#### 【0016】

さらに、本発明の具体的な態様は、薬学的に（治療上）有効な量および組成のこのようなキレーターを使用してヒトおよび/または動物の体組織から金属および/または主族元素を除去することに、例えば酸化ストレスを緩和し、重金属毒やその他の金属毒による症状を治療し、ダイエットサプリメントのように生体内のグルタチオンレベルを上げることなどを対象とするものである。薬学的に（治療上）有効な量の本発明化合物は、制限するわけではないが、経口剤、経皮剤、経鼻剤、静脈投与剤、座薬などの適宜選択される投与方法で投与することができる。

20

#### 【0017】

ダイエットサプリメントの投与方法のうち経口投与の場合、現時点における哺乳動物体重1kg当たり本化合物を約0.5～約40.0mg/日の量で摂取することができるが、毒性がないため、摂取量をより多くすることができる。場合にもよるが、本化合物には一種かそれ以上の酸化防止剤またはキレーターを配合してもよい。制限するわけではないが、サプリメント的な酸化防止剤の実例はビタミンE、ビタミンD、システイン、シスチン、グルタチオン、リポイン酸であり、これらは組み合わせて配合してもよい。

30

#### 【0018】

哺乳動物組織から重金属またはその他の毒素を除去する方法では、現時点における全体重の1kg当たり本化合物を約0.5～約60.0mg/日の量で摂取することができるが、毒性がないため、摂取量をより多くすることができる。

#### 【0019】

同様に、酸化ストレスを緩和する方法では、適当な投与手段を利用することができ、例示すると経口剤、経皮剤、経鼻剤、静脈投与剤、座薬などの適宜選択される投与を利用することができる。現時点における全体重の1kg当たり本化合物を約0.5～約100.0mg/日の量で摂取することができるが、毒性がないため、急性毒性や高い酸化ストレスの場合には摂取量をより多くすることができる。本化合物は、アセトアミノフェン、生体異物、老化、感染症、物理的傷病や疾病などのほぼあらゆる原因から発症する酸化ストレスを治療するために利用することができるが、本発明はこれら例示に限られない。

40

#### 【0020】

当業者ならば、本発明の他の態様についても、本発明の例示的な実施態様が開示されている以下の説明から明らかになるはずである。同様に、本発明ではさらに別な実施態様も可能であり、またそのいくつかの細部は、本発明から逸脱することなく変更が可能である。従って、添付図面および説明は例示的なもので、制限を意図するものではない。

50



## 【 0 0 2 1 】

本発明の具体的な実施態様の以下の詳細な説明については、以下の図面を参照して読めば理解が進むはずである。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 2 2 】

【 図 1 】 空気雰囲気中 20 / 分の加熱速度および 110 / 55 mmHg ( 入口 / 出口圧力 ) の流量で、 30 ~ 1,000 の温度範囲において行った Si60 の熱重量分析における減量結果を示す図である。

【 図 2 】 空気雰囲気中 20 / 分の加熱速度および 110 / 55 mmHg ( 入口 / 出口圧力 ) の流量で、 30 ~ 1,000 の温度範囲において行った SiNH<sub>2</sub> の熱重量分析における減量結果を示す図である。

10

【 図 3 】 空気雰囲気中 20 / 分の加熱速度および 110 / 55 mmHg ( 入口 / 出口圧力 ) の流量で、 30 ~ 1,000 の温度範囲において行った第 1 実験における SiAB9 の熱重量分析の減量結果を示す図である。

【 図 4 】 空気雰囲気中 20 / 分の加熱速度および 110 / 55 mmHg ( 入口 / 出口圧力 ) の流量で、 30 ~ 1,000 の温度範囲において行った第 2 実験における SiAB9 の熱重量分析の減量結果を示す図である。

【 図 5 】 ミクロな環境内において親水性キレーターに転換された、本発明の各種疎水性キレーターの化学構造を示す図である。

【 図 6 a 】 親水性状態で体内に導入し、体内で疎水性状態に状態変化させて脂質が豊富な領域に配分してから、体内で親水性状態に酵素の作用により戻すことができる本発明の各種の化学構造を示す図である。

20

【 図 6 b 】 親水性状態で体内に導入し、体内で疎水性状態に状態変化させて脂質が豊富な領域に配分してから、体内で親水性状態に酵素の作用により戻すことができる本発明の各種の化学構造を示す図である。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 2 3 】

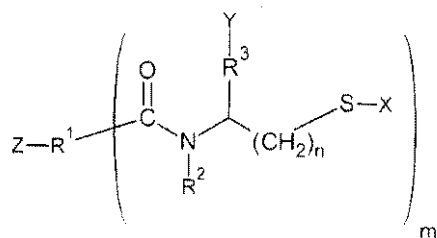
上記に概略を述べたように、本発明は、金属および/または主族元素に結合して、広範囲な pH 値において安定な状態を維持する配位子 - 金属錯体および/または配位子 - 主族元素錯体を形成する新規なイオウ含有キレート配位子に関する。配位子 - 金属錯体および/または配位子 - 主族元素錯体を形成するさい、本発明の新規な配位子は、多くの酸性または塩基性条件では分解することができない金属および/または主族元素との共有結合を形成できる。本発明の配位子は正の酸化状態にある、あるいは正の酸化状態に置くことができる金属および/または主族元素、限定するわけではないが、例えばイットリウム、ランタン、ハフニウム、バナジウム、クロム、ウラン、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、パラジウム、白金、銅、銀、金、亜鉛、カドミウム、水銀、鉛、スズなどに結合するために好適である。また、本発明の配位子は、正の酸化状態にある、あるいは正の酸化状態に置くことができる主族元素、例えば限定するわけではないが、ガリウム、インジウム、タリウム、ホウ素、ケイ素、ゲルマニウム、ヒ素、アンチモン、セレン、テルル、ポロニウム、ビスマス、モリブデン、トリウム、プルトニウムなどに結合するために好適である。

30

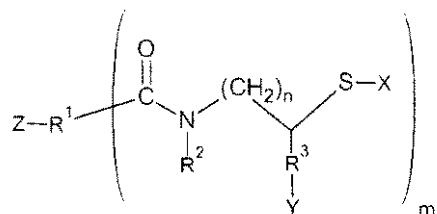
40

## 【 0 0 2 4 】

本発明の一つの態様の場合、本発明は、イオウ含有基を末端基とする少なくとも一つのアルキル鎖が依存する有機基からなるキレート配位子に関する。これらキレート配位子は以下の一般式で表わすことができる。



または



10

20

30

式中、 $R^1$  は限定するわけではないが、例示すればベンゼン、ピリジン、ピリジン - 4 - オン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよび  $(CH_2)_y$  ( $y = 2 \sim 8$ ) などのアルキル基を含む群から選択される基であり、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、限定するわけではないが、例示すればアシルやアミドなどの有機基および限定するわけではないが、例示すればアミノ酸やシステインなどの蛋白質などの生物学的基からなる群から選択される基であり、 $R^3$  は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、限定するわけではないが、例示すればアシルやアミドなどの有機基および限定するわけではないが、例示すれば蛋白質やシステインなどのアミノ酸などの生物学的基を含む群から選択される基であり、 $X$  は他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、システイン、ホモシステイン、グルタチオン、リボ酸、ジヒドロリボ酸、チオリン酸塩（エステル）、 $N$  - アセチルシステイン、メルカプト酢酸、メルカプトプロピオン酸、 $\alpha$  - グルタミルシステイン、フィトキラチン、チオサリチル酸塩（エステル）、有機基および生物学的基を含む群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に  $1 \sim 10$  であり、 $m$  は  $1 \sim 6$  であり、 $Y$  は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であり、そして  $Z$  は水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、ヒドロキシ基、 $NH_2$ 、 $HSO_3$ 、ハロゲン、カルボニル基、有機基、生物学的基、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質を含む群から選択される基であればよい。一部の実施態様では、 $n$  は他と無関係に  $1 \sim 6$  または  $1 \sim 4$  であればよい。一部の実施態様では、 $m$  は他とは無関係に  $1 \sim 2$  または  $4 \sim 6$  であればよく、ある種の興味のある実施態様では、 $m$  は  $2$  である。 $m = 2$  の実施態様では、複数のアルキル鎖のイオウ原子が単独の  $X$  構成成分を共有する場合がある。このような実施態様では、 $X$  は他とは無関係にベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウムおよびラジウムからなる群から選択することができる。

40

50

## 【0025】

特定の理論には拘るつもりはないが、本発明の配位子の利用を通じて形成される金属錯体および/または主族元素錯体の安定性は、金属および/または主族元素原子と配位子のイオウおよび/または窒素原子との複数の相互作用から誘導されるものと考えられる。従って、イオウおよび/または窒素原子が、金属および/または主族元素原子と多座配位結合配列を形成するものと考えられる。複数のアルキル鎖を有する配位子の実施態様（即ち  $m = 2$ ）では、金属および/または主族元素原子が、配位子の複数のイオウおよび/または窒素原子との相互作用を通じて結合することができる。また、単独のアルキル鎖を有する配位子の実施態様（即ち  $m = 1$ ）では、金属および/または主族元素原子が、複数の配位子のイオウおよび/または窒素原子との相互作用を通じて結合することができる。ところが、金属および/または主族元素原子は、複数のアルキル鎖を有するいくつかの配位子のイオウ

ウおよび/または窒素原子によっても結合することができる。従って、配位子は、金属および/または主族元素原子と単独の配位子のイオウおよび/または窒素原子との相互作用を通じて金属錯体および/または主族元素錯体を形成することができるだけでなく、金属および/または主族元素原子と複数の配位子のイオウおよび/または窒素原子との相互作用を通じて金属錯体および/または主族元素錯体を形成することができる。

#### 【0026】

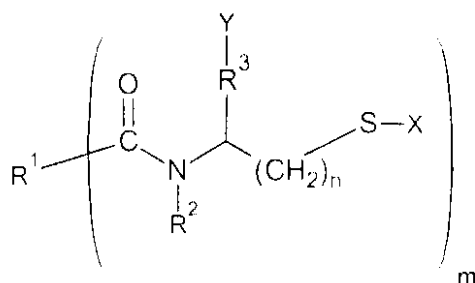
本発明化合物は、 $R^3$ の位置で支持物質Yに結合することができる。mの値に応じて、Yはポリマー、シリカ、シリカ担持基質または水素からなっていればよい。m = 1の場合、Yは水素、ポリマー、シリカ、シリカ担持基質、アルミナおよび他の酸化金属物質からなる群から選択することができる。mが>1の場合、各Yは他とは無関係に水素、ポリマー、シリカ、シリカ担持基質、アルミナ、およびその他の酸化金属物質からなる群から選択することができる。m > 1では、本発明化合物は、単独の $R^3$ の位置、すべての $R^3$ 基の位置、あるいはこれらの複合位置で支持物質Yに結合することができる。さらに、Yとしてはろ過ビーズや、ろ過媒体に埋設または含浸処理したビーズも使用することができる。例えば、一つの実施態様の場合、Yとして、イオウ含有化合物が汚染物をろ過するためにポリスチレンビーズに担持されるようにポリスチレンビーズを使用することができる。

10

#### 【0027】

本発明の一つの有用な実施態様の場合、キレート配位子は次の一般式で表わすことができる。

20



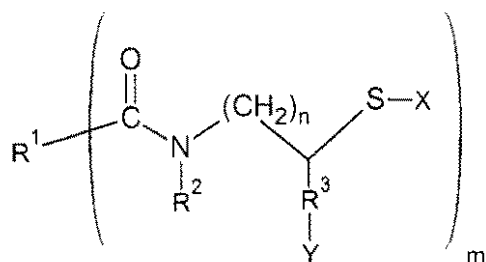
式中、 $R^1$ はベンゼン、ピリジン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $R^2$ は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $R^3$ は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、Xは他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、システインおよびグルタチオンからなる群から選択される基であり、nは他とは無関係に1~10であり、mは1~6であり、Yは他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であるが、 $R^1$ がアルキル基を表わす場合、少なくとも一つのXが同時に水素を表わすことはない。

30

#### 【0028】

本発明の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子は次の一般式で表わすことができる。

40



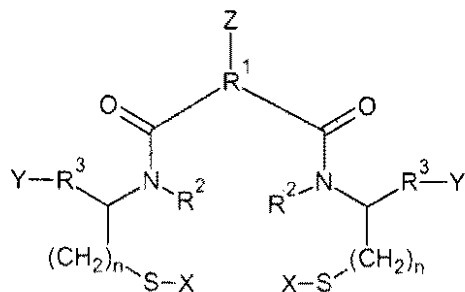
式中、 $R^1$ はベンゼン、ピリジン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $R^2$ は他とは無関係に水素、アルキル、

50

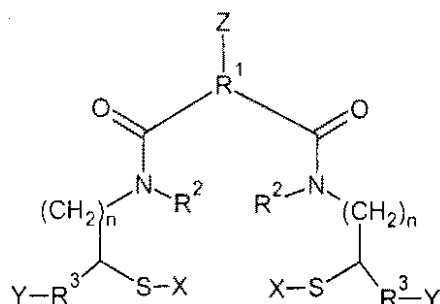
アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $R^3$  は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $X$  は他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、システインおよびグルタチオンからなる群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、 $m$  は 1 ~ 6 であり、 $Y$  は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であればよい。

# 【0029】

本発明の別な有用な実施態様の場合、本発明はイオウ含有基を末端基とした 2 つのアルキル鎖に依存する有機構造からなるキレート配位子に関する。これらキレート配位子は次の一般式で表わすことができる。



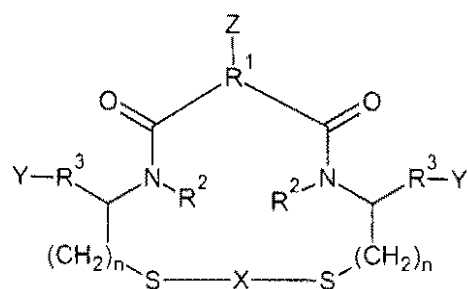
または



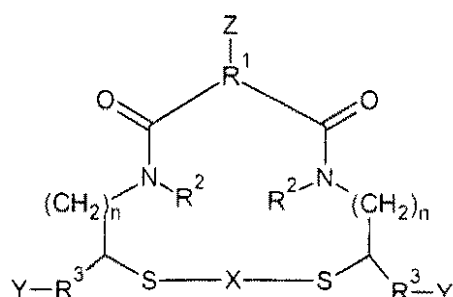
式中、 $R^1$  はベンゼン、ピリジン、ピリジン - 4 - オン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $R^3$  は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $X$  は他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、システインおよびグルタチオンからなる群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、 $Y$  は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であり、そして  $Z$  は水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、ヒドロキシ基、 $NH_2$ 、 $H_2SO_3$ 、ハロゲン、カルボニル基、有機基、生物学的基、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であればよい。

# 【0030】

本発明の別な有用な実施態様の場合、本発明はイオウ含有基を末端基とした 2 つのアルキル鎖に依存する有機構造からなるキレート配位子に関する。なお、この実施態様では、2 つのアルキル鎖の 2 つのイオウ原子は一つの  $X$  構成成分を共有する。これらキレート配位子は次の一般式で表わすことができる。



または



10

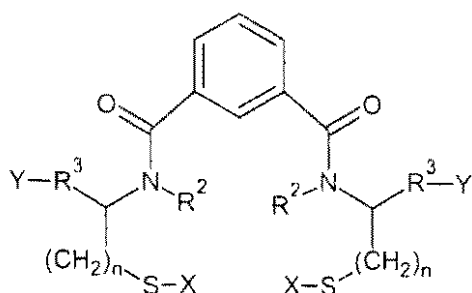
式中、 $R^1$  はベンゼン、ピリジン、ピリジン - 4 - オン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $R^3$  は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $X$  はベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウムおよびラジウムからなる群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、 $Y$  は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であり、そして  $Z$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、ヒドロキシル基、 $NH_2$ 、 $H_2SO_3$ 、ハロゲン、カルボニル基、有機基、生物学的基、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であればよい。

20

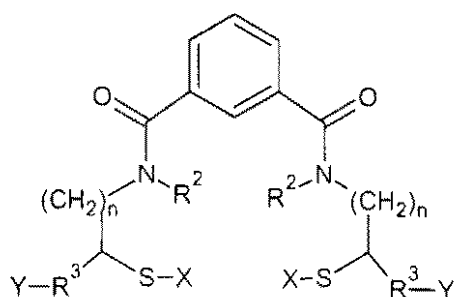
30

#### 【0031】

本発明の別な有用な実施態様の場合、本発明はイオウ含有基を末端基とした 2 つのアルキル鎖に依存する有機構造からなるキレート配位子に関する。これらキレート配位子は次の一般式で表わすことができる。



または



10

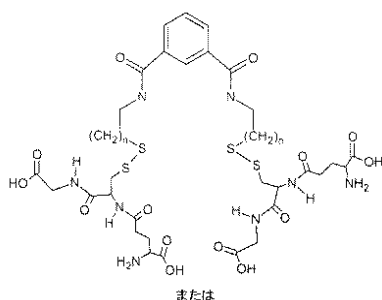
式中、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $R^3$  は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $X$  は他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、システインおよびグルタチオンからなる群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、そして  $Y$  は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基あればよい。USP 6, 586, 600 に開示されているように、 $R^3$  基（だけでなく  $R^2$  基も）が水素からなり、2 つの  $n$  が 1 であり、そして 2 つの  $Y$  が水素からなる上記一般式のキレート化合物は “B 9” と呼ぶことができる。

20

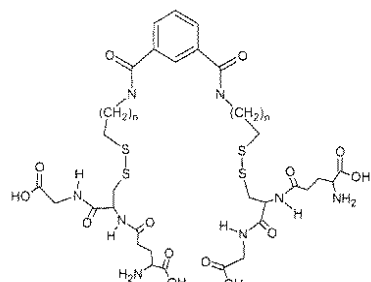
#### 【0032】

B 9 の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。

30



または



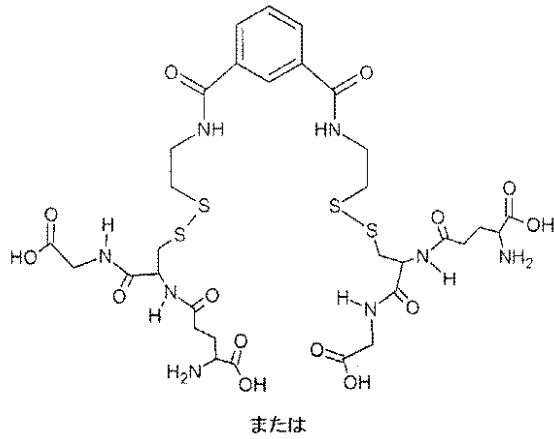
40

式中、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 である。この一般式のキレート配位子は “グルタチオン B 9” と呼ぶことができる。あるいは、“GB 9” と略記することができる。

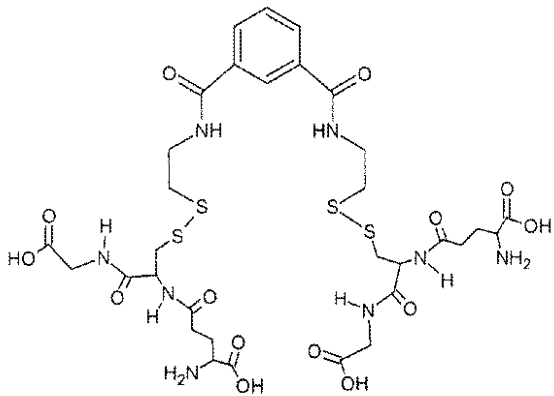
#### 【0033】

GB 9 の一つの有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。

50



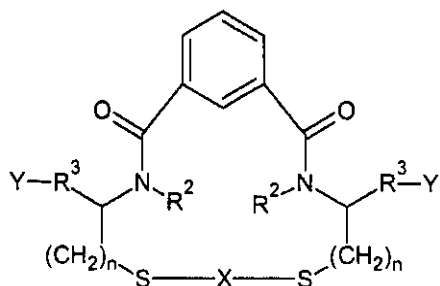
10



20

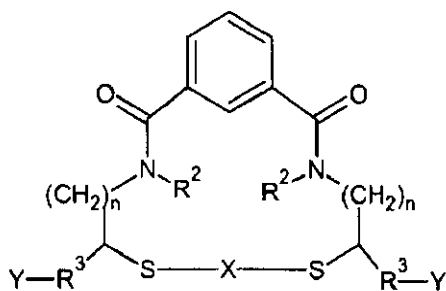
## 【 0 0 3 4 】

本発明の別な有用な実施態様の場合、本発明はイオウ含有基を末端基とした2つのアルキル鎖に依存する環状構造からなるキレート配位子に関する。なお、この実施態様では、2つのアルキル鎖の2つのイオウ原子は一つのX基を共有する。これらキレート配位子は次の一般式で表わすことができる。



30

または



40

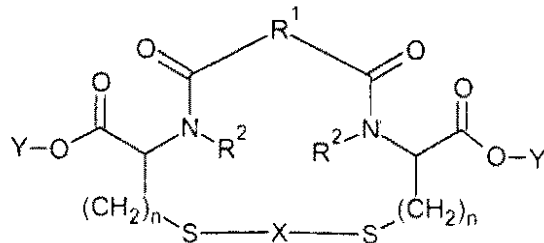
式中、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $R^3$  は他

50

とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、Xはベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウムおよびラジウムからなる群から選択される基であり、nは他とは無関係に1～10であり、Yは他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であればよい。

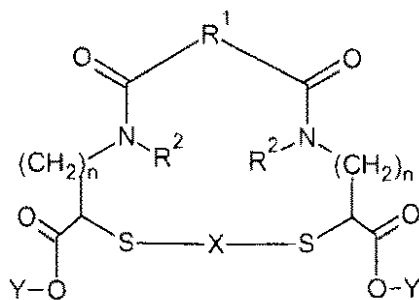
【0035】

本発明の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



10

または



20

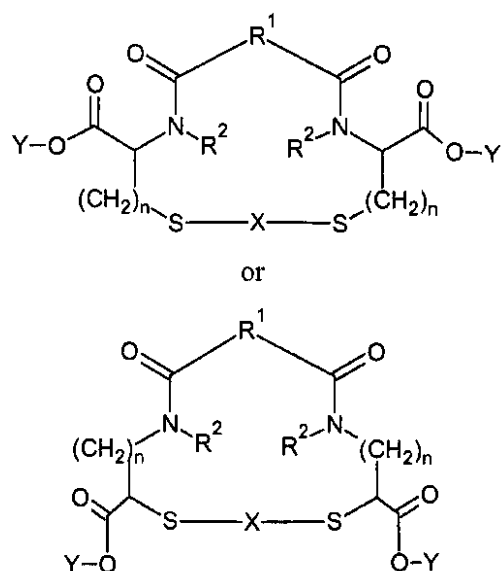
式中、R<sup>1</sup>はベンゼン、ピリジン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、R<sup>2</sup>は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、Xは他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、システインおよびグルタチオンからなる群から選択される基であり、nは他とは無関係に1～10であり、そしてYは他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であればよい。これら一般式のキレート配位子は“酸B9”と呼ぶことができる。あるいは、“AB9”と略記することができる。

30

【0036】

AB9の一つの有用な実施態様では、キレート配位子の式は次の通りである。





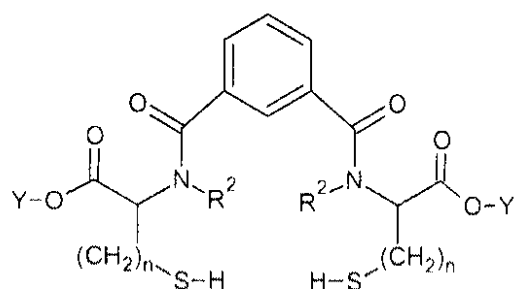
10

式中、 $R^1$  はベンゼン、ピリジン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $X$  は他とは無関係にベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウムおよびラジウムからなる群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、 $Y$  は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であればよい。

20

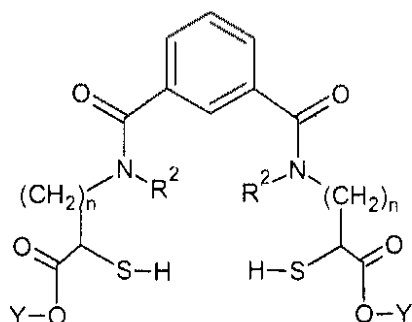
## 【0037】

A B 9 の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



30

または



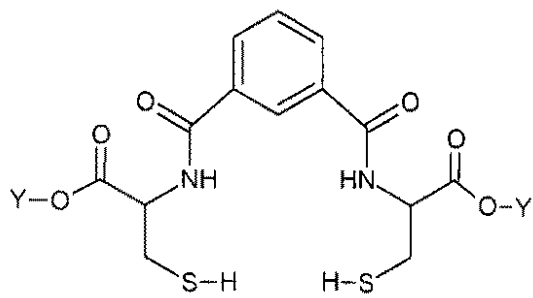
40

式中、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、 $Y$  は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であればよい。

## 【0038】

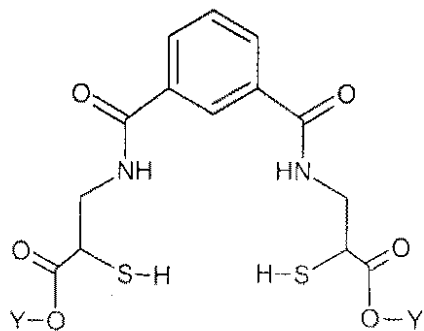
50

A B 9 の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



10

または

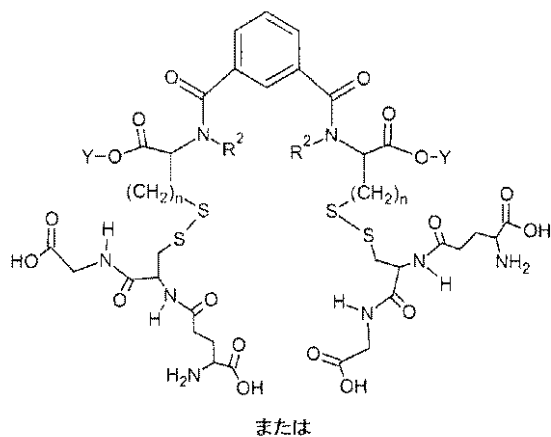


20

式中、Y は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であればよい。

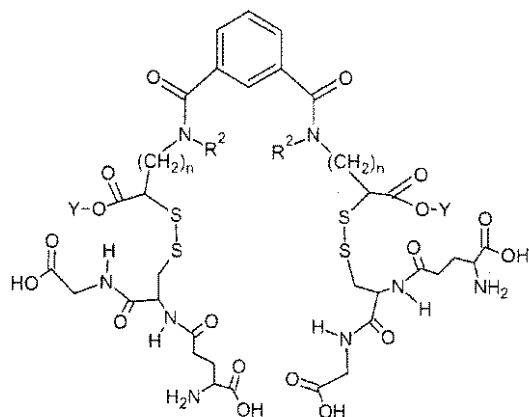
【 0 0 3 9 】

A B 9 の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



30

または



40

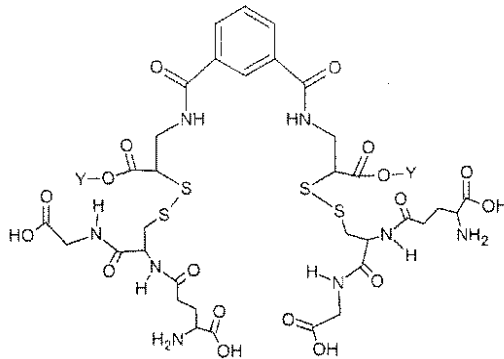
式中、R<sup>2</sup> は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシ

50

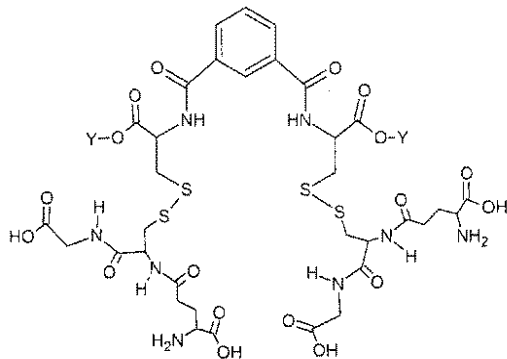
レートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $n$ は他とは無関係に1～10であり、 $Y$ は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であればよい。この一般式のキレート配位子は“グルタチオンA B 9”と呼ぶことができる。あるいは、“G A B 9”と略記することができる。

【0040】

A B 9の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



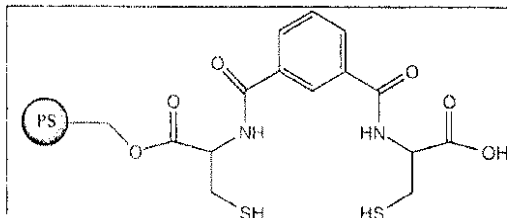
または



式中、 $Y$ は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であればよい。

【0041】

A B 9の別な有用な実施態様の場合、A B 9は下記の構造で担持された物質とすることができる。



上記構造の場合、PSはポリスチレンでもよく、あるいはポリスチレン含有共重合体でもよい。より具体的には、PSはクロロメチル化ポリスチレン-コジビニルベンゼン(2% DV B、200～400メッシュ)であればよい。

【0042】

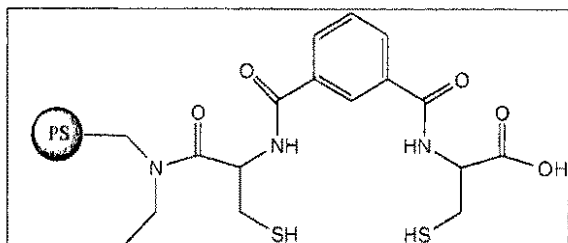
A B 9担持物質の一つの具体的な実施態様の場合、A B 9またはその等価体を添加する前にこの物質を誘導体化して、次式の構造にしてもよい。

10

20

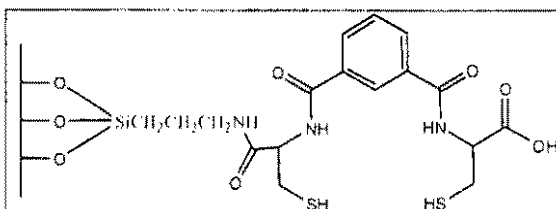
30

40



## 【 0 0 4 3 】

あるいは、アミン官能価シリカ（シリカ -  $\text{NH}_2$ ）に A B 9 を担持してもよい。一つの例示的な実施態様では、シリカ - 60（Si 60）上に - アミノプロピルトリエトキシランを結合することによって得たシリカ -  $\text{NH}_2$  を A B 9 のエタノール溶液中で還流処理して次式の構造を得ることができる。

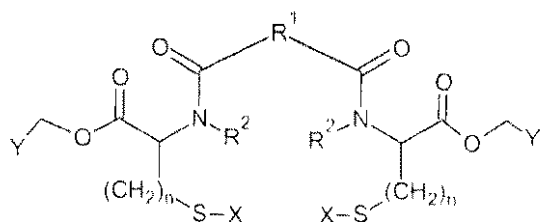


## 【 0 0 4 4 】

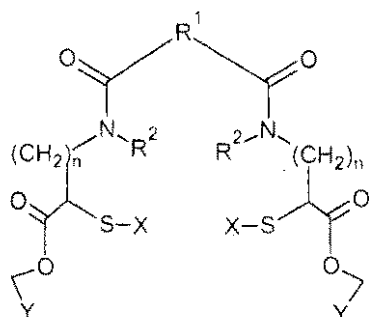
別な製造例では、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）の存在中で  $\text{SiNH}_2$  を A B 9 で処理して、A B 9 の PS アミンへのカップリングを促進してもよい。

## 【 0 0 4 5 】

本発明の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



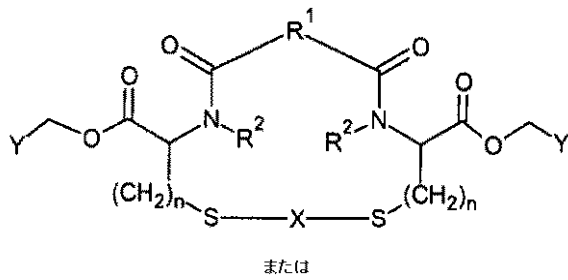
または



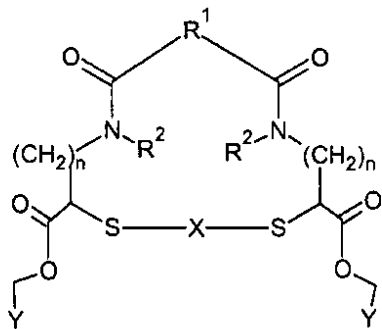
式中、 $\text{R}^1$  はベンゼン、ピリジン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $\text{R}^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $\text{X}$  は他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、システインおよびグルタチオンからなる群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、そして  $\text{Y}$  はメチル基であればよい。これら一般式のキレート配位子は“メチルエステル A B 9”と呼ぶことができる。あるいは、“M E A B 9”と略記することができる。

## 【 0 0 4 6 】

M E A B 9 の一つの有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



10

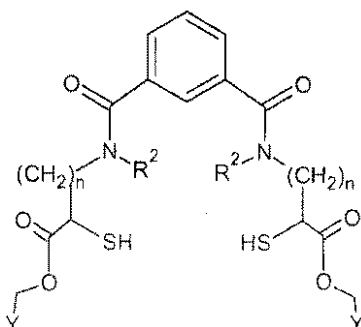
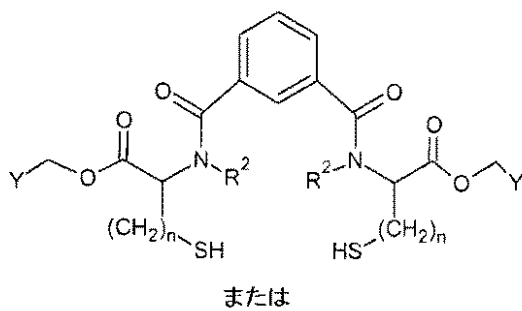


20

式中、 $R^1$  はベンゼン、ピリジン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $X$  は他とは無関係にベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウムおよびラジウムからなる群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、そして  $Y$  はメチル基であればよい。

## 【 0 0 4 7 】

M E A B 9 の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



40

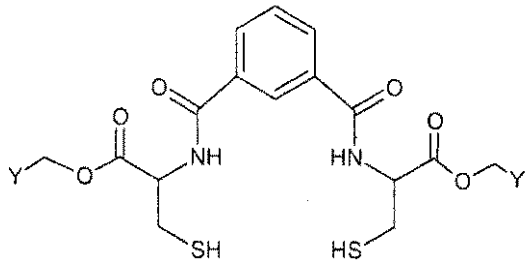
式中、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシ

50

レートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $n$ は他とは無関係に1～10であり、そして $Y$ はメチル基であればよい。

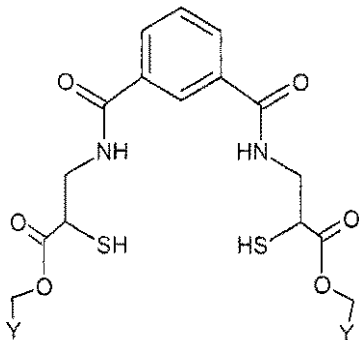
【0048】

MEAB9の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



10

または

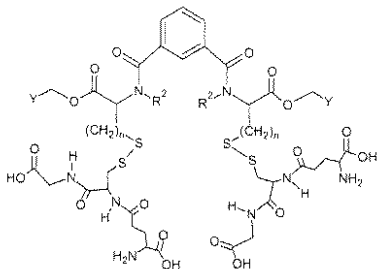


20

式中、 $Y$ はメチル基である。

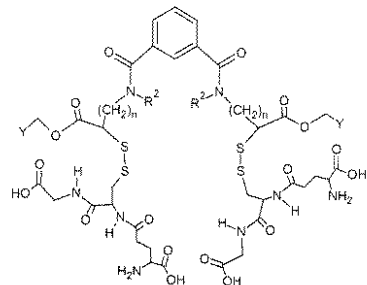
【0049】

MEAB9の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



30

または

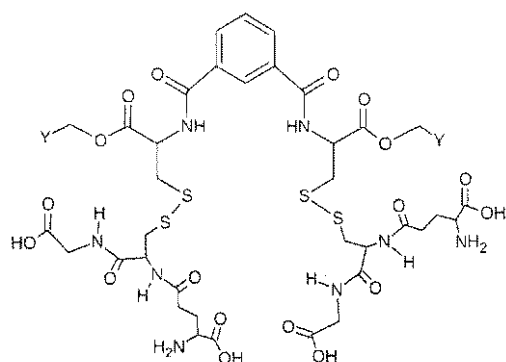


40

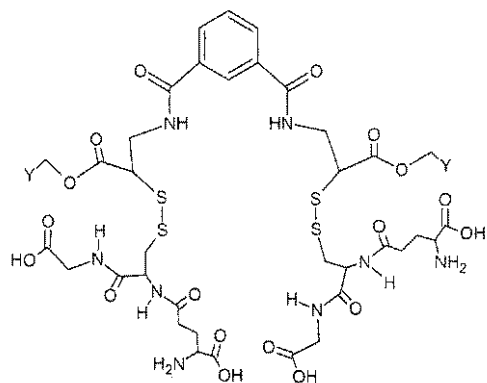
式中、 $R^2$ は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $n$ は他とは無関係に1～10であり、そして $Y$ はメチル基である。この一般式のキレート配位子は“グルタチオンメチルエステルAB9”と呼ぶことができる。あるいは、“GMEAB9”と略記することができる。

【0050】

GMEAB9の一つの有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



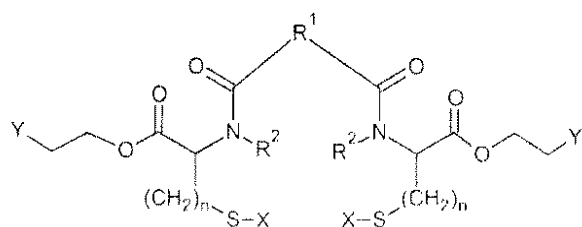
または



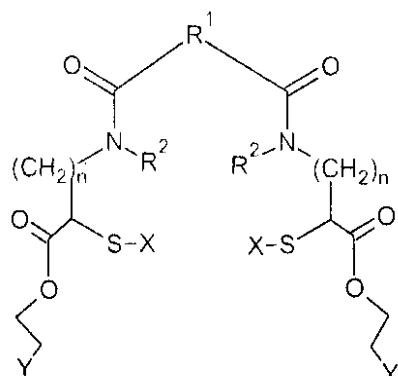
式中、Yはメチル基である。

【0051】

本発明の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



または

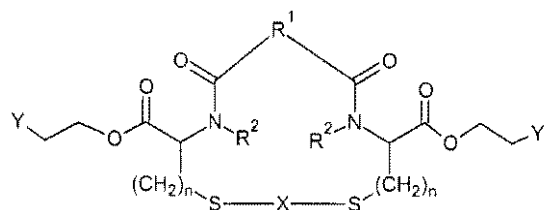


式中、 $R^1$ はベンゼン、ピリジン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $R^2$ は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、Xは他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、システインおよびグルタチオンからなる群から選択される基であり、nは他とは無関係に1～10であり、そしてYはメチル基である

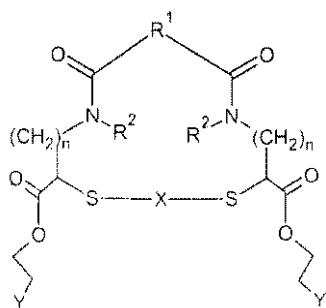
。この一般式のキレート配位子は“エチルエステル A B 9”と呼ぶことができる。あるいは、“E E A B 9”と略記することができる。

【0052】

E E A B 9 の一つの有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



または



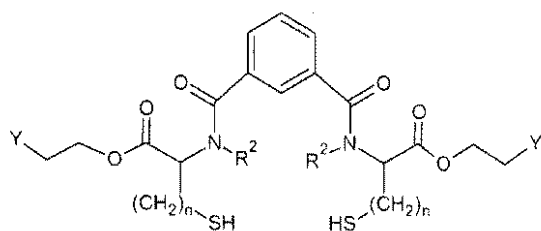
式中、 $R^1$  はベンゼン、ピリジン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、X は他とは無関係にベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウムおよびラジウムからなる群から選択される基であり、n は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、そして Y はエチル基である。

10

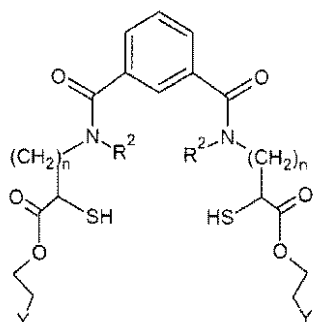
20

【0053】

E E A B 9 の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



または



式中、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、n は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、そして Y はエチル基である。

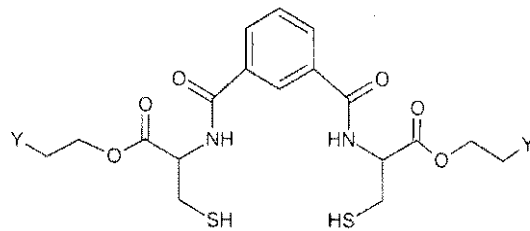
30

40

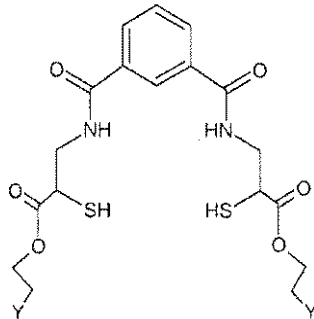
【0054】

E E A B 9 の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。





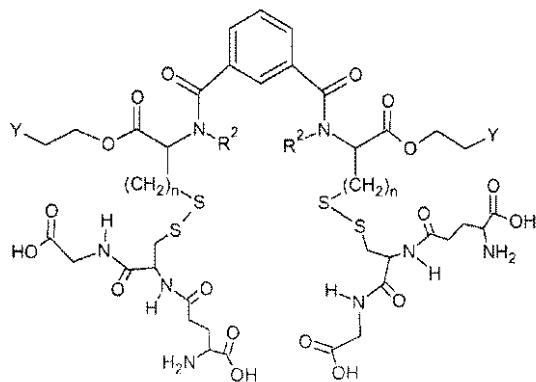
または



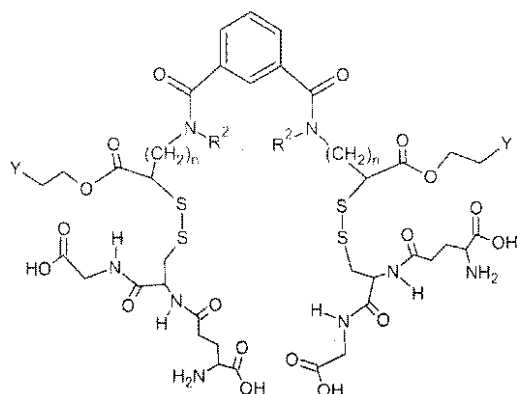
式中、Y はエチル基である。

【 0 0 5 5 】

E E A B 9 の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



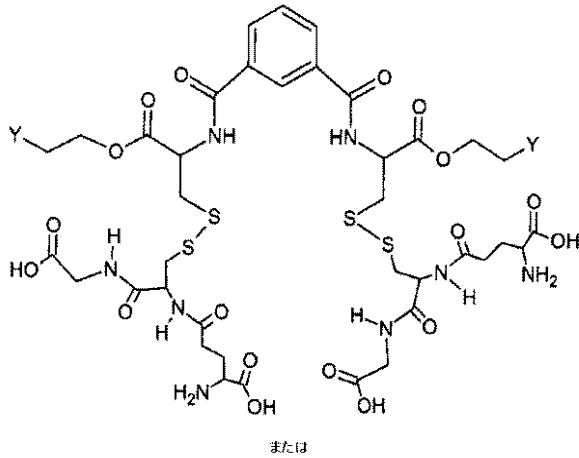
または



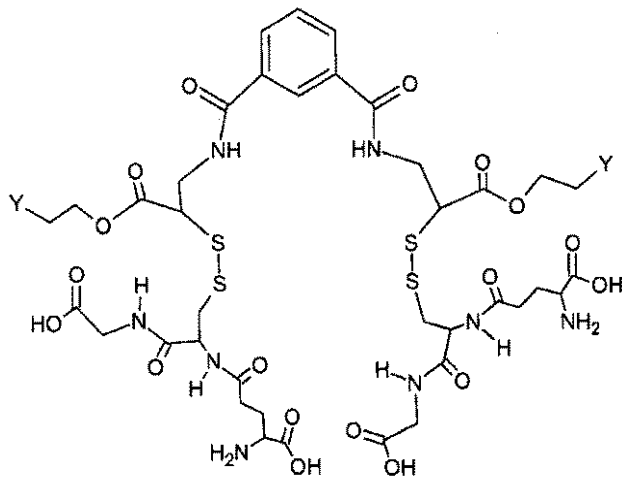
式中、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシ基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、そして  $Y$  はエチル基である。この一般式のキレート配位子は“グルタチオンエチルエステル A B 9”と呼ぶことができる。あるいは、“G E E A B 9”と略記することができる。

【 0 0 5 6 】

G E E A B 9 の一つの有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



10



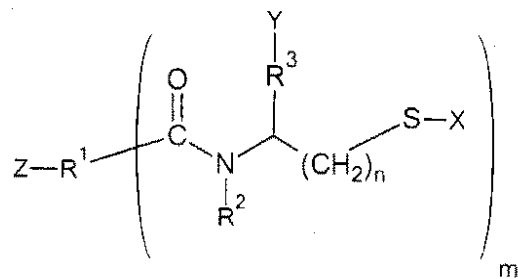
20

30

式中、Y はエチル基である。

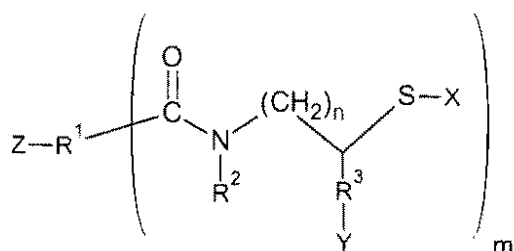
【 0 0 5 7 】

本発明の別な有用な実施態様の場合、キレート配位子の式は次の通りである。



40

または



50

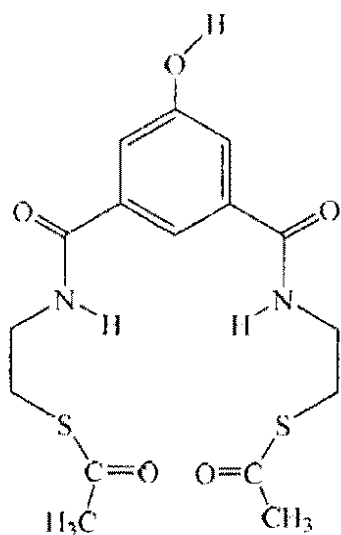
式中、 $R^1$  はベンゼン、ピリジン、ピリジン - 4 - オン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンおよびアルキル基からなる群から選択される基であり、 $R^2$  は他とは無関係に水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $R^3$  は他とは無関係にアルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、有機基および生物学的基からなる群から選択される基であり、 $X$  は他とは無関係に水素、リチウム、ナトリウム、カリウム、ルビジウム、セシウム、フランシウム、ベリリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、ラジウム、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、システイン、ホモシステイン、グルタチオン、リボ酸、ジヒドロリボ酸、チオリン酸塩（エステル）、 $N$  - アセチルシステイン、メルカプト酢酸、メルカプトプロピオン酸、 $\gamma$  - グルタミルシステイン、フィトキラチン、チオサリチル酸塩（エステル）、有機基および生物学的基を含む群から選択される基であり、 $n$  は他とは無関係に 1 ~ 10 であり、 $m$  は 1 ~ 6 であり、 $Y$  は他とは無関係に水素、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基であり、そして  $Z$  は水素、アルキル、アリール、カルボキシル基、カルボキシレートエステル、ヒドロキシル基、 $NH_2$ 、 $H_2SO_3$ 、ハロゲン、カルボニル基、有機基、生物学的基、ポリマー、シリカおよびシリカ担持基質からなる群から選択される基である。

10

# 【0058】

本発明の一つの代表的な化合物は以下に示すように、 $R^1$  がベンゼン、 $R^2$  が水素、 $R^3$  が水素、 $m = 2$ 、 $n = 1$ 、 $X$  がアセチル基、 $Y$  が水素、そして  $Z$  がヒドロキシル基からなる化合物である。

20

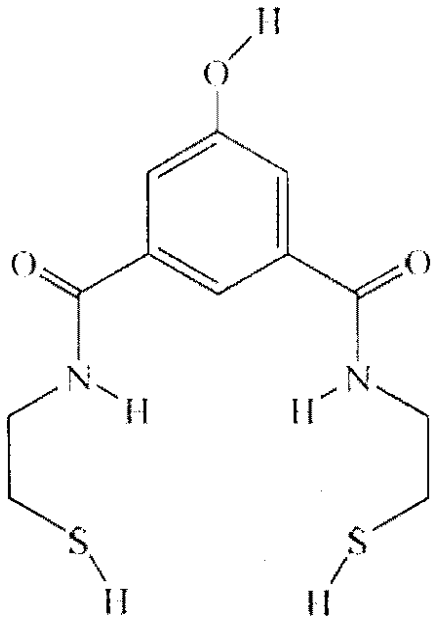


30

# 【0059】

本発明の別な代表的な化合物は以下に示すように、 $R^1$  がベンゼン、 $R^2$  が水素、 $R^3$  が水素、 $m = 2$ 、 $n = 1$ 、 $X$  が水素、 $Y$  が水素、そして  $Z$  がヒドロキシル基からなる化合物である。

40

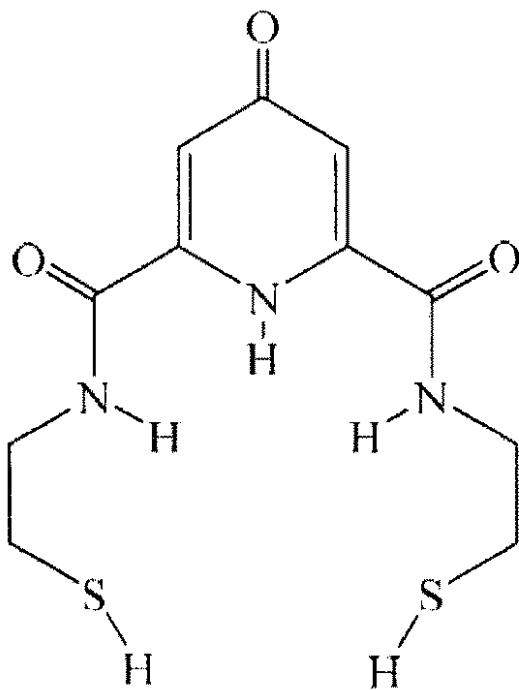


10

## 【 0 0 6 0 】

本発明の別な代表的な化合物は以下に示すように、 $R^1$  がピリジン - 4 - オン、 $R^2$  が水素、 $R^3$  が水素、 $m = 2$ 、 $n = 1$ 、 $X$  が水素、 $Y$  が水素、そして  $Z$  がヒドロキシル基からなる化合物である。

20

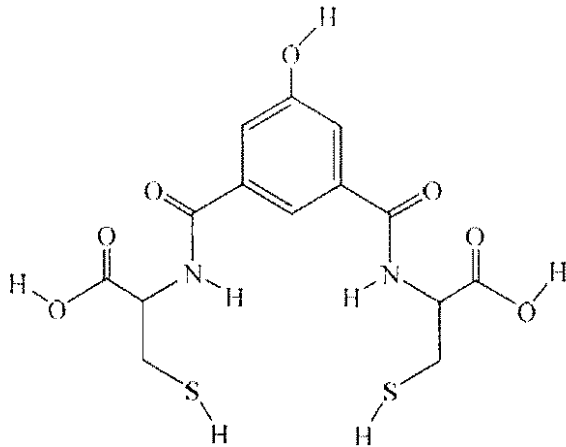


30

## 【 0 0 6 1 】

また、本発明は、 $Z$  基、 $Y$  基、 $n$  基および  $X$  基の異なる組み合わせで製造した他の新規な化合物をその範囲に含むものである。例えば、合成過程でシステインを利用した一つの代表的な化合物は以下に示すように、 $R^1$  がベンゼン、 $R^2$  が水素、 $R^3$  がカルボキシル基、 $m = 2$ 、 $n = 1$ 、 $X$  が水素、 $Y$  が水素、そして  $Z$  がヒドロキシル基からなる化合物である。

40

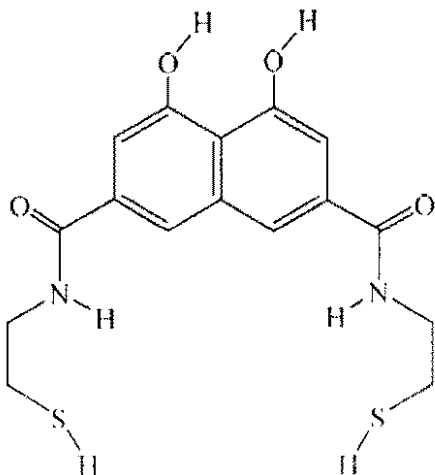


10

## 【 0 0 6 2 】

当業者ならば理解できるように、ベンゼンやピリジン以外の芳香族基を利用しても、チオール基およびチオレート基を導入することができる。例えば、ナフタレン、アントラセン、フェナントレンなどが利用できる。例えば、代表的なこのような化合物は、 $R_1$  がナフタレン、 $R^2$  が水素、 $R^3$  が水素、 $m = 2$ 、 $n = 1$ 、 $X$  が水素、 $Y$  が水素、そして  $Z$  がヒドロキシル基からなる化合物である。

20



30

## 【 0 0 6 3 】

従って、本発明の新規な配位子は、金属および/または主族元素に結合し、これらを除去する必要がある各種の環境状態に対処するために利用することも可能である。例示すると、石炭火力発電プラント排ガスから金属および/または主族元素を除去する煙道ガス脱硫 (FGD) スクラバー装置の添加配合剤、あるいは産業廃水処理、酸性の鉱山廃水処理、土壌改良などである。同様に、当業者ならば理解できるように、本発明の目的を実現するために、本発明のキレート配位子は単独で利用してもよく、あるいは複数組み合わせ利用してもよい。

40

## 【 0 0 6 4 】

本発明の一つの態様の場合、出発物質から金属および/または主族元素を除去する方法に関する。本発明の方法では、少なくとも一つの安定な配位子 - 金属錯体および/または配位子 - 主族元素錯体を形成する十分な時間、有効作用量の上記の新規なイオウ含有キレート配位子を出発原料 (気体、液体または固体) に接触させる。この、あるいはこれらの配位子 - 金属錯体および/または配位子 - 主族元素錯体は、所定の酸性 pH 値および塩基性 pH 値の所定範囲にわたって安定な状態を維持することができる。換言すれば、上記配位子 - 金属錯体および/または配位子 - 主族元素錯体は、所定の酸性 pH 値および塩基性 pH 値の所定範囲にわたって汚染元素を実質的な量で放出しない。例えば、 $Bg - Hg$  錯体沈殿物の場合、約 1 ~ 13 の pH 範囲において実質的な量の水銀を放出することはない

50

。なお、一般的にいつて、配位子 - 金属錯体および / または配位子 - 主族元素錯体は、約 6 ~ 8 の pH 範囲では実質的な量の汚染物元素を放出することはない。

【 0 0 6 5 】

本発明の別な態様の場合、金属および / または主族元素を含有する表面水、地下水や廃水などの水の処理方法に関する。この方法では、少なくとも一つの安定な配位子 - 金属錯体および / または配位子 - 主族元素錯体を形成する十分な時間、有効作用量の上記の新規なイオウ含有キレート配位子を上記水と混合し、形成した錯体をこの水から分離する。

【 0 0 6 6 】

本発明のさらに別な態様の場合、ソフトな重金属および / または主族元素を含有する酸性の鉱山廃水、あるいは実操業時の採掘過程からの廃水の処理方法に関する。この方法では、少なくとも一つの安定な配位子 - 金属錯体および / または配位子 - 主族元素錯体を形成する十分な時間、有効作用量の上記の新規なイオウ含有キレート配位子を上記の酸性鉱山廃水または実操業時の採掘過程からの廃水と混合し、形成した錯体をこの水から分離する。

10

【 0 0 6 7 】

本発明のさらに別な態様の場合、ソフトな重金属および / または主族元素を含有する土壌の改良方法に関する。この方法では、少なくとも一つの安定な配位子 - 金属錯体および / または配位子 - 主族元素錯体を形成する十分な時間、有効作用量の上記の新規なイオウ含有キレート配位子を上記土壌と混合する。このように処理した土壌はその場に放置してもよく、あるいは除去して廃棄処理してもよく、いずれの場合にも上記金属および / または主族元素が環境中に漏出する懸念はない。

20

【 0 0 6 8 】

本発明のさらに別な態様の場合、ソフトな重金属および / または主族元素を含有する発電プラントからの排ガスなどのガス処理方法に関する。この方法では、少なくとも一つの安定な配位子 - 金属錯体および / または配位子 - 主族元素錯体を形成する十分な時間、有効作用量の上記の新規なイオウ含有キレート配位子を利用したフィルター装置に送り、上記錯体を上記ガスからろ過する。

【 0 0 6 9 】

本発明のさらに別な態様の場合、上記のイオウ含有キレート配位子を用いてヒトおよび / または動物を治療する方法、キレーターが配分される組織に応じてキレーターの疎水性または親水性を調節する方法、およびこれら方法を実施するために合成した各種キレート配位子に関する。これらキレーターは、限定するわけではないが、例示すると水銀、鉛、ヒ素、カドミウム、スズ、ビスマス、インジウム、ニッケル、銅、タリウム、金、銀、白金、ウラン、鉄、モリブデン、トリウム、ポロニウム、プルトニウム、アンチモンなどの各種の重金属および / または主族元素に結合し、これらを取り除く用途に使用できる。

30

【 0 0 7 0 】

広い上位概念では、本発明は上記のキレート配位子を選択し、キレーターの配分対象組織に従って配位子を目的の疎水性または親水性状態に調節することに関する。さらに、本発明方法では、投与後に、初期の親水性キレーター誘導体が疎水性化し、細胞間領域および脂質含有組織により有効に配分できるように、このようなキレーターを調節する。さらに、本発明は、初期に疎水性であるため、脂質含有組織に配分され排便ルートを通じて排泄され、この配分後に親水性化されるため、腎臓を通じて排泄されるキレーター誘導体を提供することも意図している。

40

【 0 0 7 1 】

さらにまた、本発明は、静脈ルートなどによって体内に均一に送り込めるように初期には親水性である電荷をもたない、エステル含有キレート配位子を提供することも意図している。送り込まれた後、キレーターは疎水状態になり、脂質含有領域に配分される。細胞内での局在化後、疎水性キレート配位子が再び親水性状態になる。なお、この態様の場合、( I V などによって ) 体内全体に均一に送り込むことができるため、重金属が濃縮している脂質含有領域に配分され、腎臓ルートおよび排便ルートの両ルートを通じて排泄され

50

るキレート配位子にも関する。これは作用機序において、疎水性で電荷をもたない有機分子を酸化し、水溶性化合物（例えばグルタチオン、硫酸塩（エステル）など）の添加によって酸化された分子を次に水溶性形態に転換して自然設計系を通じて除去される例えば P 4 5 0 無毒化酵素の作用機序と同様である。

#### 【 0 0 7 2 】

上記方法の一つの実施態様の場合、上記のようなキレート配位子は、スルフィドリル基を末端基とする電荷をもつ分子にカップリングして、親水性誘導体を送り込むことができる。静脈投与などによる誘導体の配分後、血液流中の還元過程を通じて誘導体が親水性に戻り、元の疎水性キレート配位子および既にカップリングされた電荷をもつ分子を放出することになる。この態様のより具体的な実施態様の場合、電荷をもつ分子は、体内において簡単に還元されるジスルフィド結合を介して出発キレート配位子化合物に、そして脂質含有組織に配分される疎水性キレート配位子にカップリングされる。このような電荷をもつ化合物は、遊離チオール基をもつ毒性のない天然化合物でなければならない。

10

#### 【 0 0 7 3 】

組織のミクロな環境内に一旦置かれると、疎水性のキレート配位子は脂質含有組織に配分され、体内に蓄積された重金属の大部分に近接して存在し、このような近接によってキレーターの効率が改善する。本発明では、スルフィドリルを末端基とする各種の、電荷をもつ天然、合成分子（例えばグルタチオン、システイン、ホモシステイン、リポ酸、ジヒドロリポ酸、チオリン酸塩（エステル）、N - アセチルシステイン、メルカプト酢酸、メルカプトプロピオン酸、 - グルタミルシステイン、フィトケラチンやチオサリチレート）を対象とする。

20

#### 【 0 0 7 4 】

細胞または組織のミクロな環境では、細胞エステラーゼが電荷のないエステル基を加水分解し、これを電荷のあるカルボン酸にする。この転換によって、キレーターが親水性になり、腎臓を通じて直ちに排泄できる。本発明のキレート配位子は単なる結合剤ではなく、真のキレーターであるため、腎臓ルート経由の排泄では、キレート化治療の他の方法に使用され、現在承認を受けている金属結合剤の場合に見られる腎臓への結合金属放出の危険はない。

#### 【 0 0 7 5 】

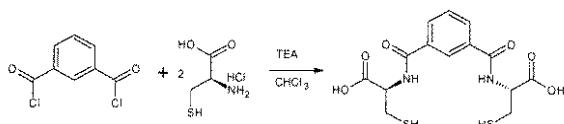
本発明の組成物および方法は、以下の実施例において説明する各種の手段によって実現することができる。これら実施例は例示のみを目的とし、従って当業者にとって明らかのように、数多くの変更および改変が可能である。実施例 1 ~ 8 は上記に詳しく説明したキレート配位子に関し、そして実施例 9 ~ 1 8 は上記に詳しく説明したキレート配位子を担持した物質の実施態様に関する。

30

#### 実施例 1

#### 【 0 0 7 6 】

本実施例では、下記の合成スキームによる A B 9 の一つの非制限的な実施態様の合成を詳しく説明する。



40

S i g m a - A l d r i c h（登録商標）から入手した塩酸 L - システイン（5 . 0 m m o l）0 . 7 8 g を 1 0 0 m L の脱イオン水に溶解した。以下“ T E A ”と略記するトリエチルアミン（1 0 m m o l、1 . 4 m L）1 . 0 2 g および T C I（登録商標）から入手した塩化イソフタロイル 0 . 5 g をそれぞれ別々に A c r o s O r g a n i c s（登録商標）から入手した、以下“ T H F ”と略記するテトラヒドロフラン 2 0 m L に溶解した。T H F に溶解した T E A を塩酸 L - システインの脱イオン水溶液にゆっくり添加し、N<sub>2</sub> ガス流れの下フラスコ内で攪拌した。5 ~ 1 0 分間の攪拌後、T H F に溶解した塩化イソフタロイルをフラスコにゆっくり添加した。反応が進行している間、反応混合物の

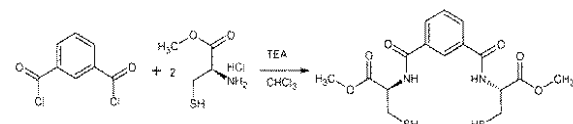
50

色が淡黄色に変化した。反応混合物の撹拌を16～18時間続けた。16～18時間の終わりに、100mLの酢酸エチルを使用して水性層を抽出した。次に、硫酸ナトリウムで酢酸エチル層を乾燥し、ろ過処理し、乾燥固体になるまで真空排気した。生成物を淡黄色固体として回収した。生成物は $\text{CHCl}_3$ 、アセトン、エタノールおよび水に可溶であった。

## 実施例 2

### 【0077】

本実施例では、下記の合成スキームによるMEA9の一つの非制限的な実施態様の合成を詳しく説明する。

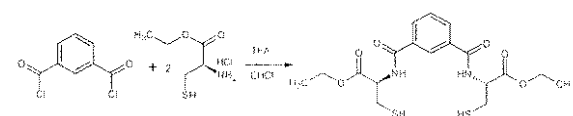


塩酸L-システインメチルエステル(15mmol)2.57gを150mLの $\text{CHCl}_3$ に溶解した。TEA(15mmol; 2.07mL)1.52gを25mLの $\text{CHCl}_3$ に溶解した。塩化イソフタロイル(5mmol)1.0gを40mLの $\text{CHCl}_3$ に溶解した。塩酸L-システインメチルエステル溶液にTEA溶液および塩化イソフタロイル溶液をゆっくり添加した。反応では、24時間撹拌を行った。次に反応溶液をろ過処理し、ろ液を10%のOmni trace(登録商標)塩酸200mLで三回洗浄処理した。洗浄処理後、 $\text{CHCl}_3$ 層を再度ろ過処理し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。 $\text{CHCl}_3$ を次に真空下除去し、粘度の高い油状液体として生成物を得た。この油状液体を再度 $\text{CHCl}_3$ に溶解し、次に $\text{CHCl}_3$ を真空下除去した。この操作を2回繰り返し、生成した白色の固体を次に2回ジエチルエーテルで洗浄処理した。残った溶剤を除去し、固体を真空下乾燥した。生成物を白色固体として回収した。生成物は $\text{CHCl}_3$ 、アセトン、エタノールおよび水に可溶であった。

## 実施例 3

### 【0078】

本実施例では、下記の合成スキームによるEEA9の一つの非制限的な実施態様の合成を詳しく説明する。



塩酸L-システインエチルエステル(15mmol)2.72gを150mLの $\text{CHCl}_3$ に溶解した。TEA(15mmol; 2.02mL)1.48gを25mLの $\text{CHCl}_3$ に溶解した。塩化イソフタロイル(5mmol)1gを40mLの $\text{CHCl}_3$ に溶解した。塩酸L-システインエチルエステル溶液にTEA溶液および塩化イソフタロイル溶液をゆっくり添加した。反応では、24時間撹拌を行った。次に反応溶液をろ過処理し、ろ液を20%のOmni trace(登録商標)塩酸1.5Lで洗浄処理した。洗浄処理後、 $\text{CHCl}_3$ 層を再度ろ過処理し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。 $\text{CHCl}_3$ を次に真空下除去し、粘度の高い油状液体として生成物を得た。この油状液体を再度 $\text{CHCl}_3$ に溶解し、次に $\text{CHCl}_3$ を真空下除去した。この操作を2回繰り返し、生成した白色の固体を次に2回ジエチルエーテルで洗浄処理した。残った溶剤を除去し、固体を真空下乾燥した。生成物を白色固体として回収した。生成物は $\text{CHCl}_3$ 、アセトン、エタノールおよび水に可溶であった。

## 実施例 4

### 【0079】

本実施例では、下記の合成スキームによるGB9の一つの非制限的な実施態様の合成を詳しく説明する。

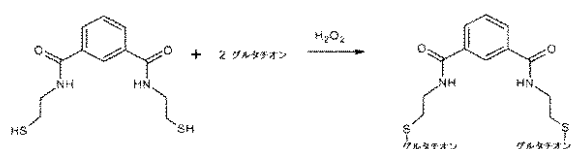
10

20

30

40





0.76 g のグルタルチオンを含有するテトラヒドロフラン (THF) /  $H_2O$  (50 : 50 v : v) に 0.284 g (1 mM) の B9 を溶解した。1 mL の 10%  $H_2O_2$  を攪拌しながら添加し、室温で一夜反応させた。水酸化物としての反応混合物をジエチルアミノエチル - セルロース (DEAEセルロース) カラム (2 cm × 20 cm) にポンプにより送り込み、200 mL の蒸留水で洗浄処理した。0 ~ 400 mM 勾配の重炭酸トリエチルアンモニウム (TEAB) 緩衝液を使用して、結合物質を溶離し、10 mL の分画を回収した。B9 含有生成物の溶離については、紫外線フロースルー (flow-through) 装置で経過観察した。DEAEセルロースに結合し、溶離緩衝液で溶離された物質に唯一のピークが検出された。メタノール/水により同時蒸発を4回行って、紫外線吸光度をもつ回収分画を乾燥固化するまで蒸発処理し、TEABを除去した。得られた物質は白色微粉であり、水に易可溶性であり、出発物質 (B9) に非常に近い紫外線スペクトルが認められた。(GB9と略記する) この化合物の構造は上述した通りである。この物質について薄層クロマトグラフィー (TLC) によって、即ち異なる TLC 試験方法によって試験した。50 : 50 THF / エタノールによって展開したシリカゲルマトリックス上で得られた出発物質および目的物質の Rf 値はそれぞれ 0.5 および 0.05 であった。また、0.4 M 重炭酸アンモニウム溶液で展開した PEI - セルロースマトリックス上で得られた B9 および GB9 の Rf 値はそれぞれ 0.0 および 0.75 であった。

10

20

#### 【0080】

さらに、GAB9、GMEAB9 および GEEAB9 も同様な方法で合成することができる。

#### 実施例 5

##### 【0081】

95% エタノール 75 mL に溶解した 2.80 g の AB9 (7.5 mmol) を、100 mL の脱イオン水に溶解した 2.0 g の Cd ( $C_2H_3O_2$ )<sub>2</sub> · 2  $H_2O$  (7.5 mmol) の攪拌溶液に添加した。これら両溶液を混合して、化合物 AB9 - Cd である白色の沈殿物を得た。混合物を 7 ~ 8 時間攪拌してから、真空下ろ過処理した。それぞれ 100 mL の脱イオン水および 100 mL の 95% エタノールを使用して、得られた白色化合物を三回洗浄した。次に、化合物を真空下乾燥し、生成物を 2.13 g の収量で得た。化合物の融点は 241 ~ 244 °C であった。また、化合物は水、エタノール、アセトン、ジメチルスルホキシド、クロロホルムおよびヘキサンに不溶であった。

30

#### 実施例 6

##### 【0082】

95% エタノール 75 mL に溶解した 0.99 g の AB9 (2.66 mmol) を、100 mL の脱イオン水に溶解した 0.71 g の HgCl<sub>2</sub> (2.61 mmol) の攪拌溶液に添加した。これら両溶液を混合して、化合物 AB9 - Hg である白色の沈殿物を得た。混合物を 6 時間攪拌してから、真空下ろ過処理した。100 mL の脱イオン水および 100 mL の 95% エタノールを使用して、得られた白色化合物を三回ずつ洗浄した。次に、化合物を真空下乾燥し、生成物を 0.97 g の収量で得た。化合物の融点は 153 ~ 155 °C であった。また、化合物は水、エタノール、アセトン、ジメチルスルホキシド、クロロホルムおよびヘキサンに不溶であった。

40

#### 実施例 7

##### 【0083】

95% エタノール 75 mL に溶解した 2.0 g の AB9 (5.4 mmol) を、150 mL の脱イオン水に溶解した 1.5 g の PbCl<sub>2</sub> (5.4 mmol) の攪拌溶液に添加した。これら両溶液を混合して、化合物 AB9 - Pb である白色の沈殿物を得た。混合物を 7 ~ 8 時間攪拌してから、真空下ろ過処理した。100 mL の脱イオン水および 100 mL

50

Lの95%エタノールを使用して、得られた白色化合物を三回ずつ洗浄した。次に、化合物を真空下乾燥し、生成物を1.68gの収量で得た。化合物の融点は220～225であった。また、化合物は水、エタノール、アセトン、ジメチルスルホキシド、クロロホルムおよびヘキサンに不溶であった。

#### 実施例 8

##### 【0084】

20mLのエタノールに溶解した192mgのMEAB9(0.5mmol)を、20mLの脱イオン水に溶解した130mgのHgCl<sub>2</sub>(0.5mmol)の攪拌溶液に添加した。これら両溶液を混合して、化合物MEAB9-Hgである白色の沈殿物を得た。混合物を5時間攪拌してから、真空下ろ過処理した。それぞれ200mLの脱イオン水および200mLのエタノールを使用して、得られた白色化合物を洗浄した。次に、化合物を空気下乾燥し、生成物を0.16gの収量で得た。化合物の融点は166～169であった。また、化合物はジメチルスルホキシドおよび塩基度の高い水に可溶であった。

#### 実施例 9

##### 【0085】

エタノールに溶解した200mgのEEAB9(0.5mmol)を、脱イオン水に溶解した0.71gのHgCl<sub>2</sub>(0.5mmol)の攪拌溶液に添加した。これら両溶液を混合して、化合物EEAB9-Hgである白色の沈殿物を得た。混合物を5時間攪拌してから、真空下ろ過処理した。それぞれ150mLの脱イオン水および150mLのエタノールを使用して、得られた白色化合物を洗浄した。次に、化合物を空気下乾燥し、生成物を0.20gの収量で得た。化合物の融点は150～153であった。また、化合物はジメチルスルホキシドおよび塩基度の高い水に可溶であった。

#### 実施例 10

##### 【0086】

(上記実施例3で詳しく説明した)EEAB9を、体重1kgにつき1.5mmolの高レベルでラットに皮下注射した。これは、重金属中毒症のキレート治療で使用されることが考えられる濃度の100～1,000倍である。物理的活性および体重増によって判断する限り、否定的な作用効果は検出できなかった。

#### 実施例 11

##### 【0087】

体重1kgにつき300、400および1,500μmolの濃度で(上記実施例3で詳しく説明した)EEAB9を3日おきにラットに注射した。毒性作用または体重減は認められなかった。これは、10日間にわたる体重1kgにつき2,700μmol以上の暴露量に相当し、この場合も毒性作用は認められなかった。

#### 実施例 12

##### 【0088】

250mLのエrlenmeyerフラスコ内に、10mMの塩化ナトリウムを含有する200mLの水に金魚を個別に入れた(pH7.00)。ポンプによって空気をフラスコに送り込み、健全な供給量の酸素を維持した。24時間の一日を12時間の明期/暗期の光周期に分割した。金魚は、実験を行う前1週間環境に順化させ、毎日水を換えた。水を換える前に毎日15分間金魚に標準的な魚用餌を給餌した。

##### 【0089】

フラスコに加える前に、キレート配位子をジメチルスルホキシド(DMSO、0.5mL)に溶解した。実験結果の評価を下記の表1に示すが、酢酸水銀、B9、EEAB9、GB9、GEEAB9およびDMSOを表1に示す量で使用した。水に加える前に、B9およびEEAB9をDMSO(0.5mL)に溶解した。溶解時沈殿物を形成しなかった。酢酸水銀水溶液を加えると、沈殿物が形成した。表1に示すように、キレーターのない酢酸水銀に暴露された金魚は30分以内で死んだが、本発明のキレート配位子に暴露された金魚は、致死量の酢酸水銀に暴露された場合でも死ななかった。

表1：キレーターを使用した、および使用しなかった酢酸水銀への金魚の暴露試験

フラスコ	化合物	使用量	30分	1時間	6時間	12時間	24時間
1	酢酸水銀	0.5 mM	死亡				
2	酢酸水銀	0.5 mM	死亡				
3	CT01	1.0 mM	生存	生存	生存	生存	生存
4	CT01	1.0 mM	生存	生存	生存	生存	生存
5	CT03	1.0 mM	生存	生存	生存	生存	生存
6	CT03	1.0 mM	生存	生存	生存	生存	生存
7	CT01 + 酢酸水銀	1.0 mM + 0.5 mM	生存	生存	生存	生存	生存
8	CT01 + 酢酸水銀	1.0 mM + 0.5 mM	生存	生存	生存	生存	生存
9	CT03 + 酢酸水銀	1.0 mM + 0.5 mM	生存	生存	生存	生存	生存
10	CT03 + 酢酸水銀	1.0 mM + 0.5 mM	生存	生存	生存	生存	生存
11	CT01G	1.0 mM	生存	生存	生存	生存	生存
12	CT01G	1.0 mM	生存	生存	生存	生存	生存
13	CT01G + 酢酸水銀	1.0 mM + 0.5 mM	生存	生存	生存	生存	生存
14	CT01G + 酢酸水銀	1.0 mM + 0.5 mM	生存	生存	生存	生存	生存
15	CT03G + 酢酸水銀	1.0 mM + 0.5 mM	生存	生存	生存	生存	生存
16	CT03G + 酢酸水銀	1.0 mM + 0.5 mM	生存	生存	生存	生存	生存
17	酢酸水銀 + DMSO	0.5 mM + 0.5 ml	死亡				
18	酢酸水銀 + DMSO	0.5 mM + 0.5 ml	死亡				
19	対照 (DMSO)	0.5 ml	生存	生存	生存	生存	生存
20	対照 (DMSO)	0.5 ml	生存	生存	生存	生存	生存
21	対照		生存	生存	生存	生存	生存
22	対照		生存	生存	生存	生存	生存

10

20

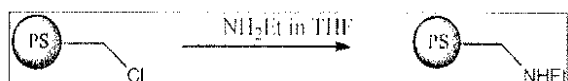
30

## 実施例 13

40

## 【0090】

本実施例では、最初に PS-CH<sub>2</sub>Cl を誘導体化することによって AB9 担持ポリスチレン (PS-AB9) を試みた。これは、Roscoe, S. B., et al., Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, 2000, 38, 2979-2992 に記載されている方法に従って行った。まず、PS-CH<sub>2</sub>-NHEt を調製した。



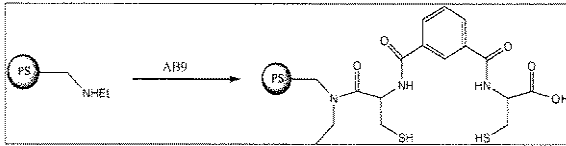
## 【0091】

50

THF中エチレンアミンの2.0M溶液を用いて2日間PSビーズを攪拌し、水、THFおよび一連の水/THF(2:1、1:1、1:2)(v/v)混合物で洗浄し、生成物を精製浄化し、次にこれを約40℃で乾燥した。生成物を赤外線分光法によって確認したところ、スペクトルは上記文献に示されているスペクトルと一致していた。

#### 【0092】

次に、AB9の酸基をPS-CH<sub>2</sub>-NH-Etのアミン基に結合した。



10

#### 【0093】

AB9のエタノールまたはメタノール溶液を用いて約24時間PS-CH<sub>2</sub>-NH-Etを攪拌した。場合にもよるが、ピリジンなどの他の溶剤も使用可能であった。ビーズをエタノールまたはメタノールで洗浄処理し、約40℃で乾燥処理した。生成物は赤外線分光法および元素分析によって確認した。

#### 実施例14

#### 【0094】

本実施例では、20gスケールに変更して、ポリスチレンビーズを誘導体化することによってPS-AB9を調製した。THF中120mLの2.0Mエチルアミン溶液を用いて2日間ポリスチレンビーズ(20g)を攪拌した。2日後、ビーズをろ過処理してから、200mLのTHF、200mLの水および一連の水/THF(それぞれ2:1、1:1、1:2それぞれ200mL)(v/v)混合物で洗浄し、その後約40℃で乾燥処理した。PS-CH<sub>2</sub>-NH-Etビーズ(20g)を次に300mLのエタノール中のAB9(30g)とともに約2日間還流処理した。ビーズをろ過し、200mLのエタノールで約5回洗浄処理し、約40℃で乾燥処理した。各段階の生成物を赤外線分光法によって確認した。

20

#### 実施例15

#### 【0095】

本実施例では、誘導体化ポリスチレン(5gおよび20gスケール)へのAB9の担持について確認した。10mLの水、10mLの濃HNO<sub>3</sub>、10mLの1:1HNO<sub>3</sub>、5mLのH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>および10mLの濃HClを添加することによって110℃でPS-CH<sub>2</sub>-AB9ビーズ(500mg)を温浸処理(digested)した。温浸処理後、溶液をろ過処理してビーズを単離した。サンプルの最終容量は50mLであった。次に、溶液をICPによって分析し、ポリスチレン上に結合したAB9の量を示すイオウ分を定量した。

30

#### PS-AB9(5gスケール)へのイオウ担持

g S / 0.5 g ビーズ	mmol S / 0.5 g ビー ズ	mmol AB 9 / 0.5 g ビ ーズ	PS-AB9 のmmol A B9 / g	PS-AB9 のAB9 / g のg
0.007	0.22	0.11	0.22	0.08
PS-AB9 のCl / g の mmol	低%AB9担 持	高%AB9担 持	PS-AB9 のgHg / g の除去（理論 値）	PS-AB9 のmmol H g / g の除去 （理論値）
1.0~1. 5	15	22	0.044	0.22

10

#### PS-AB9 (20 g スケール) へのイオウ担持

サンプル	mg / LS (溶液中)	g S / kg PS (担持)
1	13.93 ± 0.45	1.39 ± 0.04
2	14.17 ± 0.20	1.42 ± 0.02
3	14.03 ± 0.04	1.40 ± 0.00
平均	14.04 ± 0.23	1.40 ± 0.02

20

#### 実施例 16

##### 【0096】

本実施例では、PS-AB9へのHg結合を試験した。25 mLの水中のHgCl<sub>2</sub> (15 ppm)にPS-CH<sub>2</sub>-AB9 (202 mg、400 mgおよび600 mg)を加え、室温で一日攪拌した。攪拌後、0.2 μm環境エクスプレッスフィルター装置によりろ過処理を行ってビーズを単離し、溶液を誘導結合プラズマ分光分析法を行うために温浸処理した。これは、10 mLの1:1 HNO<sub>3</sub>、5 mLの濃HNO<sub>3</sub>、5 mLのH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>および10 mLの濃HClを順次添加して110℃で行った。

30

#### PS-AB9によるHg結合

溶液	計算濃度 (ppm)	Hg結合%
貯蔵溶液	3.874 ± 0.073	N/A
0.2 g mPSAB9	1.963 ± 0.029	49.3%
0.4 g mPSAB9	0.826 ± 0.015	78.7%
0.6 g mPSAB9	0.798 ± 0.016	79.4%

40

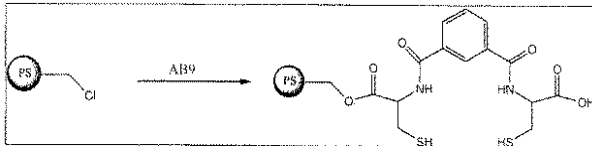
#### 実施例 17

##### 【0097】

本実施例では、直接反応を利用して、AB9担持ポリスチレンを試みた。この反応方法は現状ではまだ成功したとは実証されてはいないが、試薬、条件および他の変数を変更す

50

ることによって成功する可能性はある。



#### 【0098】

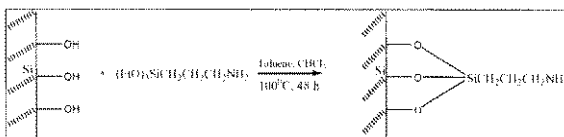
エタノールのAB9過剰溶液をポリスチレンビーズ(クロロメチル化ポリスチレン-コジビニルベンゼン(2%DVB)(200~400メッシュ))に加えることができた。これによって、過剰のAB9に各ポリスチレンビーズを反応させると、配位子の架橋を確実に防止することができる。加熱した状態で、あるいは加熱しない状態で混合物を~24時間攪拌でき、HClを追い払うことができた。仮に生成溶液が酸性の場合、残っている酸があるならば、これは5%NaHCO<sub>3</sub>で中和できる。あるいは、加熱せずにNEt<sub>3</sub>に配位子溶液を加えると、HClを[HNEt<sub>3</sub>]Clとして取り除くことができる。次に、ビーズをエタノールおよび水で洗浄処理し、~40℃で乾燥する。赤外線を確認したところ、PS-結合基、SH、NHおよび残存カルボキシレートを確認できた。元素分析により分析したところ、PSビーズに存在しているAB9を定量できた。さらに、PS-AB9を希薄なHClで処理すると、AB9を単離し分析することができる。

#### 実施例18

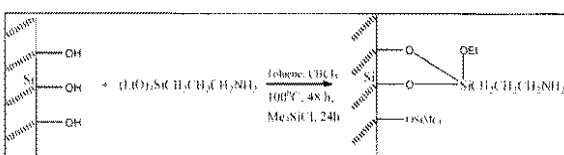
#### 【0099】

本実施例では、AB9を結合するために、アミン-官能基化シリカ(SiNH<sub>2</sub>)を調製した。これは、Cai, M., et al; Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2007, 268, 82およびJyothi, T. M., et al; Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2881に記載されている方法に従って行った。シリカ-60(20g)のトルエン(500mL)懸濁液について、クロロホルム(40mL)中~100℃で48時間-アミノプロピルトリエトキシシラン(15.70g、71.36mmol)とともに還流処理を行った。還流処理後、固体生成物をろ過処理し、CHCl<sub>3</sub>(5×80mL)で洗浄処理し、真空下12時間乾燥処理した。乾燥固体生成物を次にMe<sub>3</sub>SiCl(31.28g、286.97mmol)のトルエン(350mL)溶液に室温で24時間浸漬した。浸漬後、固体生成物をろ過処理し、アセトン(10×40mL)およびジエチルエーテル(10×15mL)で洗浄処理し、真空下100℃で5時間乾燥処理した。この結果、25.81gの固形生成物が得られた。未反応-OHが固体生成物にある場合には、Me<sub>3</sub>SiClがこれに結合して-O-SiMe<sub>3</sub>を生成するため、シリカ表面にあるヒドロキシル基の反応性を抑えることができる。

#### - アミノプロピルトリエトキシシランを用いたシリカ表面の誘導体化



#### 保護されていないヒドロキシル基のSiMe<sub>3</sub>Cl誘導体化



#### 【0100】

文献から、シリカ粒子表面へのチオール官能価の導入は、元素分析(Cai, 2007

)、粉末X線回折、および走査型電子顕微鏡(中村、2007)によって確認できる。元素分析からはシリカ粒子の窒素含有量が確認でき、X線回折を使用すると、粒子の規則性を確認できる。粒子径変化は、走査型電子顕微鏡によって求めた。

#### 【0101】

赤外線分光分析( $\text{cm}^{-1}$ )を使用して、シリカ表面の官能価( $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OH}$ )を求めた。3434および3050( $-\text{CH}_2-$ )における広いピークが認められた。3459におけるピーク強度はシリカ粒子のアミン処理後急激に低くなった。Si-NH<sub>2</sub>(%)の元素分析結果はC7.71; H2.42; N2.72; O9.37; Si32.87; S0.03; (シリカ-60: C0.05; H1.26; N0.01; O7.22; Si42.60; S<0.01)であった。窒素含有量は1.94 mmolのSiNH<sub>2</sub>/g Si60であった。

10

#### 【0102】

図1および図2について言及すると、30 ~ 1,000 の温度範囲、温度上昇率20 /分、110/55 mmHg(入口/出口圧力)の流量、および空気雰囲気の中でシリカ-60およびSiNH<sub>2</sub>について熱重量分析を行った。シリカ-60およびSiNH<sub>2</sub>のTGA分析から、Si60を-アミノプロピルエトキシシランで処理した場合に、減量パターンが有意義に変化することがわかった。トレース量両者の初期減量は、配位結合水の減量に相当する。ヒドロキシル基を末端基とするSi60の場合、Si60-NH<sub>2</sub>よりもはるかに多量の水を水素結合できる。引き続きSi60を加熱すると、末端のヒドロキシル基が縮合するため、水を除去できる。シリカ-60-NH<sub>2</sub>にとって、質量減

20

#### 実施例19

#### 【0103】

本実施例では、アミン修飾シリカ表面(SiNH<sub>2</sub>)へAB9を結合した。なお、このシリカ表面に官能価を導入するために、2つの異なる方法を試みた。

#### 【0104】

第1の方法では、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC、14.63 mmol、3.0 g)およびジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、22.82 mmol、4 mL)の存在下6時間、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(200 mL)中の固体であるSiNH<sub>2</sub>をAB9(6.5 g、17.43 mmol)とともに撹拌した。次に、固体をろ過し、DMF(200 mL)、ジクロロメタン(DCM、250 mL)およびメタノール(250 mL)で洗浄処理した。洗浄処理後、固体を真空下8時間乾燥処理した。この結果、8.41 gの固体を単離できた。

30

#### 【0105】

文献から、シリカ粒子表面へのチオール官能価の導入は元素分析(Cai、2007)、ラマン分光法分析、粉末X線回折、および走査型電子顕微鏡(中村、2007)によって確認できた。強いラマン散乱のため、チオール基についてはラマン分光分析によって検出できる。元素分析によってシリカ粒子の窒素含有量を定量する。X線回折を利用して、粒子の規則性を求める。粒子径変化は走査型電子顕微鏡によって求めた。

#### 【0106】

赤外線分光分析( $\text{cm}^{-1}$ )によって広いピークが3440に認められ、また非常に小さなピークが3050に認められた。1538( $-\text{NH}$ )にもピークが認められた。元素分析の結果はC8.34; H2.42; N2.75; O6.85; Si34.05; S0.22; (Si60: C0.05; H1.26; N0.01; O7.22; Si42.60; S<0.01)であった。イオウ含有量についてもSi60について0.034 mmol SiAB9/gであった。

40

#### 【0107】

図3について言及すると、-30 ~ 1,000 の温度範囲、温度上昇率20 /分、110/55 mmHgの流量、および空気雰囲気の中でDCCの存在下でAB9処理SiNH<sub>2</sub>の熱重量分析を行った。SiAB9の熱重量分析では有意義な変化は認められ

50

なかった。これは、 $\text{SiAB9}$  1 g 当たりの  $\text{AB9}$  存在量が少なかったためと考えられる。なお、 $\text{EtOH}$  における還流処理によって合成した  $\text{SiAB9}$  の  $\text{TGA}$  パターンは、 $\text{SiNH}_2$  の  $\text{TGA}$  パターンとは異なっていた。これは  $\text{SiAB9}$  1 g 当たりの  $\text{AB9}$  の存在量が大きかったためと考えられ、イオウの  $\text{ICP}$  分析データからも明らかである。  
【0108】

さらに、誘導結合プラズマ分光分析を行った。10 mL の水、10 mL の 1 : 1  $\text{HNO}_3$ 、5 mL の濃  $\text{HNO}_3$ 、5 mL の  $\text{H}_2\text{O}_2$  および 10 mL の濃  $\text{HCl}$  を添加して、110 で  $\text{SiAB9}$  ビーズ (500 mg) を温浸処理した。温浸処理後、溶液をろ過処理し、ビーズを単離した。サンプルの最終容量は 50 mL であった。この溶液を次に  $\text{ICP}$  によって分析し、イオウ含有量を定量した。

10

#### $\text{SiAB9}$ (10 g スケール) へのイオウ担持

g S / 0.5 g ビーズ	mmol S / 0.5 g ビーズ	mmol AB 9 / g Si A B9	SiAB9 の AB9 / g の g	SiAB9 の mmol Hg / g の除去 (理 論値)	SiAB9 の Hg / g の除 去 (理論値)
0.0013	0.04	0.04	0.015	0.04	0.008

20

#### $\text{SiAB9}$ (10 g スケール) へのイオウ担持

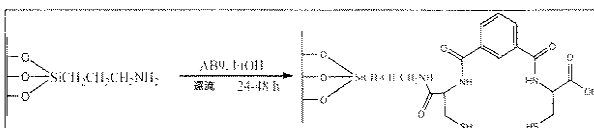
サンプル	mg / L S (溶液中)	g S / kg SiAB9 (担 持)
1	$2.57 \pm 0.04$	$0.13 \pm 0.00$
2	$2.75 \pm 0.12$	$0.14 \pm 0.00$
平均	$2.66 \pm 0.08$	$0.135 \pm 0.00$

30

#### 【0109】

第2の方法では、 $\text{AB9}$  ( $22.78 \text{ mmol}$ 、 $8.50 \text{ g}$ ) のエタノール溶液 (500 mL) 中で 24 時間  $\text{SiNH}_2$  ( $9.0 \text{ g}$ ) を還流処理した。還流処理後、固体をろ過処理し、エタノール ( $12 \times 50 \text{ mL}$ ) で洗浄処理し、真空下乾燥処理した。この結果、 $8.6 \text{ g}$  の固体が単離した。

#### $\text{SiNH}_2$ と $\text{AB9}$ との加熱反応



40

#### 【0110】

第1の方法に使用された方法を使用して確認を行った。赤外線分光分析 ( $\text{cm}^{-1}$ ) では、3440 に広いピークが認められ、また 3050 には広いがひじょうに小さいピークが認められた。さらに別なピークが 1515 ( $-\text{NH}-$ ) にも認められた。元素分析結果 (%) は C 10.33 ; H 2.68 ; N 2.89 ; O 12.04 ; Si 26.88 ; S 0.76 ; ( $\text{Si} 60 : \text{C} 0.05 ; \text{H} 1.26 ; \text{N} 0.01 ; \text{O} 7.22 ; \text{Si} 42.60 ; \text{S} < 0.01$ ) であった。イオウ含有量は  $\text{SiAB9}$  の  $0.24 \text{ mmol/g}$  であった。EA データから、( $\text{EtOH}$  還流処理を行う) 第2の実験方法は ( $\text{DCC}$  および他の試薬を使用する) 第1の実験方法よりも  $\text{AB9}$  担持率が高いことがわかった。 $\text{EtOH}$  還流

50



処理から得られた  $\text{SiAB9}$  は、ビーズの  $\text{AB9/g}$  の  $0.12 \text{ mmol}$  (ビーズの  $\text{S/g}$  の  $0.24 \text{ mmol}$ ) であり、これは誘導結合プラズマ分光分析によるイオウ分析から得られた値と一致している。

#### 【0111】

図4について言及すると、 $30 \sim 1,000$  の温度範囲、温度上昇率  $20$  /分、 $110/55 \text{ mmHg}$  の流量、および空気雰囲気の下  $\text{EtOH}$  還流  $\text{AB9}$  で処理した  $\text{SiNH}_2$  の熱重量分析を行った。さらに、誘導プラズマ結合分析を行った。 $10 \text{ mL}$  の水、 $10 \text{ mL}$  の  $1:1 \text{ HNO}_3$ 、 $5 \text{ mL}$  の濃  $\text{HNO}_3$ 、 $5 \text{ mL}$  の  $\text{H}_2\text{O}_2$  および  $10 \text{ mL}$  の濃  $\text{HCl}$  を加え、 $110$  で  $\text{SiAB9}$  ビーズ ( $500 \text{ mg}$ ) を温浸処理した。温浸処理後、溶液をろ過処理し、ビーズを単離し、サンプルの最終容量を  $50 \text{ mL}$  にした。次に、 $\text{ICP}$  によって溶液を分析し、イオウ含有量を定量した。

10

#### $\text{SiAB9 (10 g prep)}$ へのイオウ担持

$\text{g S}/0.5 \text{ g}$ ビーズ	$\text{mmol S}/$ $0.5 \text{ g}$ ビーズ	$\text{mmol AB}$ $9/\text{g SiA}$ $\text{B9}$	$\text{SiAB9}$ の $\text{AB9/g}$ の $\text{g}$	$\text{SiAB9}$ の 理論 $\text{mmol}$ $\text{Hg/g}$	$\text{SiAB9}$ の 理論 $\text{g Hg/}$ $\text{g}$
0.004	0.14	0.14	0.05	0.14	0.027

20

#### $\text{SiAB9 (10 g prep)}$ へのイオウ担持

サンプル	$\text{mg/L S}$ (溶液中)	$\text{g S/kg SiAB9}$ (担持)
1	$8.62 \pm 0.02$	$0.43 \pm 0.00$
2	$8.71 \pm 0.20$	$0.44 \pm 0.02$
平均	$8.67 \pm 0.11$	$0.435 \pm 0.01$

30

#### 【0112】

$\text{Si60}$  の比表面積  $\text{BET}$  が  $500 \text{ m}^2/\text{g}$  なので、 $\text{AB9}$  被覆率は  $0.14 \text{ mmol}/500 \text{ m}^2/\text{g}$  である。

#### 実施例 20

#### 【0113】

この実施例では、 $\text{Si60}$  および  $\text{SiAB9}$  と  $\text{HgCl}_2$  とを組み合わせたものを使用して水性  $\text{Hg (II)}$  を処理した。この結果、 $\text{SiAB9}$   $1 \text{ g}$  当たりの  $\text{AB9}$  担持率は、第2の実験方法から得られた  $\text{SiAB9}$  の場合よりも高くなることがわかった。このため、 $\text{EtOH}$  還流処理により得られた  $\text{SiAB9}$  を使用して、溶液相で  $\text{Hg}$  を回収した。

#### 【0114】

水 ( $50 \text{ mL}$ ) に溶解した  $\text{HgCl}_2$  ( $\sim 5 \text{ ppm}$ ) に  $\text{Si60}$  ( $200 \text{ mg}$  および  $600 \text{ mg}$ ) を加え、室温で1日攪拌した。溶液の  $\text{pH}$  は  $5.5 \sim 6.0$  であり、 $\text{Corning 313 pH}$  計によってモニターした。攪拌後、 $0.2 \mu\text{m}$  フィルター ( $\text{Environmental Express}$  社) を使用してろ過することによってビーズを単離し、溶液を温浸処理して  $\text{ICP}$  分析を行った。 $10 \text{ mL}$  の  $1:1 \text{ HNO}_3$ 、 $5 \text{ mL}$  の濃  $\text{HNO}_3$ 、 $5 \text{ mL}$  の  $\text{H}_2\text{O}_2$  および  $10 \text{ mL}$  の濃  $\text{HCl}$  を加えて、 $\text{ICP}$  分析を  $110$  で行った。 $\text{Si60}$  による  $\text{Hg}$  除去率を求めた。

40

#### $\text{Si60}$ による $\text{Hg}$ 除去率

溶液	計算濃度 (ppm)	Hg 除去率 (%)
貯蔵溶液	5.823±0.071	N/A
0.2g Si60	4.425±0.047	24%
0.6g Si60	2.895±0.058	50%

## 【0115】

水(50mL)に溶解したHgCl<sub>2</sub>(~5ppm)にSiAB9(200mgおよび600mg)を加え、室温で1日攪拌した。溶液のpHは5.5~6.0であり、Corning 313 pH計によってモニターした。攪拌後、0.2μmフィルター(Environmental Express社)を使用してろ過することによってビーズを単離し、溶液を温浸処理してICP分析を行った。10mLの1:1HNO<sub>3</sub>、5mLの濃HNO<sub>3</sub>、5mLのH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>および10mLの濃HClを順次加えて、ICP分析を110で行った。

10

## 【0116】

SiAB9によるHg除去率を求めた。

SiAB9によるHg除去率

20

溶液	計算濃度 (ppm)	Hg 除去率 (%)
貯蔵溶液	5.823±0.071	N/A
0.2g SiAB9	0.316±0.002	95%
0.6g SiAB9	0.173±0.024	97%

## 【0117】

Hg回収実験により、SiAB9担持率を高くすると、Hgを約95~97%回収できることが分かった。また、同時に、Si60担持率を高くすると、Hgを25~50%回収できることもわかった。これは、シリカ-60の表面へのHg吸収によるものと考えられる。

30

実施例 21

## 【0118】

本実施例では、NaAsO<sub>2</sub>のEtOH還流処理によって合成したSi60とSiAB9とを組み合わせたもので水性As(III)を回収した。

## 【0119】

水(50mL)に溶解したNaAsO<sub>2</sub>(~200ppb)にSi60(200mgおよび600mg)を加え、室温で1日攪拌した。攪拌後、0.45μmフィルター(Environmental Express社)を使用してろ過することによってビーズを単離し、溶液を温浸処理して誘導結合プラズマ分光分析を行った。この分析は2.5mLの濃HNO<sub>3</sub>を加えて95で行った。

40

## 【0120】

As(III)のSiAB9による除去率をpHレベル5、7、9で求めた。

pH5でのSi60によるAs除去率

サンプルID	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	標準偏差	除去率 (%)
貯蔵溶液	208.45	$\pm 10.86$	N/A
0.2 g Si60	207.10	$\pm 5.59$	0.6 %
0.6 g Si60	199.10	$\pm 3.58$	4.5 %

pH 7でのSi60によるAs除去率

10

サンプルID	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	標準偏差	除去率 (%)
貯蔵溶液	225.80	$\pm 0.23$	N/A
0.2 g Si60	214.50	$\pm 5.36$	5.0 %
0.6 g Si60	203.90	$\pm 7.75$	9.7 %

pH 9でのSi60によるAs除去率

20

サンプルID	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	標準偏差	除去率 (%)
貯蔵溶液	218.20	$\pm 5.02$	N/A
0.2 g Si60	213.90	$\pm 5.35$	2.0 %
0.6 g Si60	206.30	$\pm 4.74$	5.5 %

## 【0121】

(EtOH還流処理によって合成した) SiAB9で $\text{NaAsO}_2$ からAs(III)を回収するさいに、水(50 mL)に溶解した $\text{NaAsO}_2$ ( $\sim 200\text{ ppb}$ )にSiAB9(200 mgおよび600 mg)を加え、室温で1日撹拌した。撹拌後、 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ フィルター(Environmental Express社)を使用してろ過することによってピーズを単離し、溶液を温浸処理して誘導結合プラズマ分光分析を行った。この分析は2.5 mLの濃 $\text{HNO}_3$ を加えて95で行った。

30

## 【0122】

As(III)のSiAB9による除去率をpHレベル5、7、9で求めた。

pH 5でのSiAB9によるAs除去率

40

サンプルID	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	標準偏差	除去率 (%)
貯蔵溶液	208.45	$\pm 10.86$	N/A
0.2 g SiAB9	115.40	$\pm 7.27$	44.6 %
0.6 g SiAB9	<5.0	N/A	100 %

pH 7でのSiAB9によるAs除去率

サンプルID	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	標準偏差	除去率 (%)
貯蔵溶液	225.80	$\pm 0.23$	N/A
0.2 g SiAB9	137.00	$\pm 1.78$	39.3%
0.6 g SiAB9	64.30	$\pm 2.96$	71.5%

#### pH 9でのSiAB9によるAs除去率

10

サンプルID	濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )	標準偏差	除去率 (%)
貯蔵溶液	218.20	$\pm 5.02$	N/A
0.2 g SiAB9	156.80	$\pm 10.98$	28.1%
0.6 g SiAB9	<5.0	N/A	100.0%

#### 【0123】

20

Si60単独では、水性媒体からAsを回収できないことがわかった。一方、SiAB9のAs除去効率は、SiAB9の担持率が低いと、pHが高くなるに従って低下するが、担持率を高くすると、SiAB9のAs (III) 除去の効率がきわめてよくなる。

#### 実施例 22

#### 【0124】

本実施例では、Hg (0) とSi60およびSiAB9との気相結合を検討した。0.14 mmolのAB9/gを担持した (EtOH反応からの) Si60-AB9を使用した。別に、ポリマーまたはその他の固体に担持した本発明の化合物の存在下で他の流体 (即ち気体または液体) 中でも結合を行うことができた。本実施例では、浸透管上のフィルターフリットにサンプル (3 g) を置いた状態で、サンプルにHg (0) ガスを100 mL/分の流量で1時間流し、次にガス分散管を用いて、5%硝酸および10%塩酸の溶液 (150 mL) を含む2つの液体トラップに送った。これによって、固体サンプルでは捕獲できなかったHg (0) を捕獲できた。フィルターフリットから固体サンプルを取り出し、エタノールで洗浄処理し、物理的に吸着されたHg (0) がある場合にはこれを放出した。次に、2 gの固体サンプルをEPA30-50B法によって温浸処理し、温浸処理の必要ないトラップとともにICP分析を行った。

30

#### 【0125】

シリカ-AB9によって、その結合サイトの85%にHgを充填できた。若干のHg (0) 蒸気が逃げ出たが、1時間当たりのPTFFを小さくするか、あるいはサンプルサイズを1時間大きくすると、目的の100% Hg (0) 蒸気捕獲率を実現できた。

#### 【0126】

40

以上説明してきた本発明の薬剤組成物は、本化合物の薬学的に有効な量を薬学的に好適な賦形剤と併用すると製造できる。実質的にほぼすべての賦形剤を利用でき、制限するわけではないが、例示するとアルブミン、アーモンド油、アスコルビン酸、安息香酸、ステアリン酸カルシウム、カノーラ油、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒマシ油、水素添加ヒマシ油、微結晶セルロース、コーン油、シクロデキストリン、パルミトステアリン酸エチレングリコール、ゼラチン、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、ラノリン、リノレイン酸、マグネシウムシリケート、ステアリン酸マグネシウム、中鎖トリグリセリド、鉱物油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペクチン、コンプレッシブ砂糖、ヒマワリ油、水素添加植物油、

50

および水である。酸化防止効果を強化するために、本発明薬剤組成物にはさらに他の酸化防止剤、制限するわけではないが例示すると、ビタミンE、ビタミンD、システイン、グルタチオン、リポイン酸であり、これらは組み合わせて配合してもよい。さらに、肝臓および腎臓の両者を通じて毒性金属を高い除去率で除去するために、本薬剤組成物には水溶性金属キレーターを配合することができる。実質的にほぼすべての水溶性金属キレーターを使用できるが、制限するわけではないが例示すると、グルタチオン(GSH)、ジヒドロリポイン酸(DLPA)、リポイン酸(LPA)、N-アセチルシステイン(NAC)、スルホン酸ジメルカプトプロパン(DMPS)、ジメルカプトコハク酸(DMSA)、エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)やこれらの混合物である。生体内のグルタチオンレベルをさらに高くするために、薬剤組成物に制限するわけではないが例示するとシステイン、グリシン、グルタメートおよびこれらの混合物から選択されるグルタチオンの先駆体を配合してもよい。さらに薬剤組成物には、グルタチオン合成を扶助するダイエットサプリメントを配合してもよい。グルタチオン合成を扶助する実質的にほぼすべてのダイエットサプリメントを利用することができ、制限するわけではないが例示すると、ホエープロテイン、N-アセチルシステイン、システイン、グルタチオン、ニコチンアデニンジヌクレオチド(NAD<sup>+</sup>)、還元ニコチンアデニンジヌクレオチド(NADH)、グリシステイン(gly-cys)、グルタミルシステイン(glu-cyc)、およびこれらの混合物である。

10

#### 【0127】

薬剤組成物にはさらに、薬剤組成物に利用できることが広く知られている各種のバインダー、保存剤、無機質サプリメント、充填剤、希釈剤、担体、香料剤を配合することができる。例えば薬剤組成物には約95.5~約80重量%の活性化化合物、約0.5~約15重量%の賦形剤を配合することができる。適宜配合する一種以上の酸化防止剤は約0~約50重量%の範囲内で配合することができる。また適宜水溶性金属キレーターを配合してもよく、その配合量は約0~約20重量%であればよく、そして適宜グルタチオンの先駆体を配合してもよく、その配合量は約0~約50重量%であればよい。さらに、グルタチオン合成を扶助するダイエットサプリメントを適宜配合してもよく、その配合量は約0~約50重量%であればよい。また適宜任意の添加剤を一種以上配合してもよい。これら適宜配合される添加剤は、最終組成物において同量%の本化合物を置換するものである。

20

#### 【0128】

経口投与を対象とする好適な投与形態は、単離した化合物を粉末として含有する。このような粉末はさじですくい取り、食物に振りかけることができ、また飲料に混合することができるため、摂取が簡単な上に味を損なわない。純粋な化合物に、単なる溶解過程によって吸収を助けるバター、オリーブ油、コーン油、アルブミン、ホエーまたはその他の食品などのある種のダイエット成分を予め混合しておいてもよい。

30

#### 【0129】

必要に応じて異なる組み合わせおよび比率で非経口(注射)投与、経口投与、局所投与または経鼻投与に使用できる市販の可溶化剤がいくつか存在し、例示すると(a)ポリエチレングリコール300/400、Macrogol 300/400、Lutrol E 300/E 400、プロピレングリコール、Soluphor PおよびNMPなどの共溶媒、(b)Cremophor RH40、Cremophor EL/ELPおよびSolutol HS-15などのPEG誘導体、および(c)Lutrol F68、Lutrol F127、Lutrol Micro 68およびLutrol Micro 127等のポリオキサマーである。

40

#### 【0130】

また、本化合物は数種類の重量形態(例えば50mg、100mg、200mg、500mg/カプセル)でカプセル化でき、経口投与に供することができる。純粋な化合物は賦形剤(例えば、微結晶セルロース、ハイパーメロース、ステアリン酸マグネシウム)と混合すると、効率よく機械カプセル化を大量生産方式で実施でき、その生産率も高い混合配合剤を与えることができる。

50

## 【 0 1 3 1 】

また、本発明化合物は接着特性を引き出して錠剤形成に使用されるよく利用されている剤やバインダーと混合することによって錠剤化することも可能である。

## 【 0 1 3 2 】

疎水性の化合物の場合には、単純なオイルに溶解し、皮膚に塗布すればよい。DMSO（ジメチルスルホキシド）に溶解した化合物は、簡単に皮膚に吸収され、局所的な刺激を与えない。

## 【 0 1 3 3 】

本発明化合物は座薬カプセルとしてもよく、形態は粉末形態かあるいはオイルに溶解した形態であればよく、投与するために蛋白質系物質（例えばヒト血清アルブミン）と混合してもよい。さらに、静脈投与のためにヒト血清アルブミンに本化合物を溶解してもよい。同様に、患者から採血して血液に本化合物を配合してから、患者に戻してもよい。

## 実施例 2 3

## 【 0 1 3 4 】

オイル混合物。本発明化合物の場合、エミューオイル、あるいは一般に製薬級の賦形剤としては使用されていないが、化粧品および/または非逆症療法分野において有用と考えられている他のオイルと混合すると、酸化防止剤および/または解毒剤として有用なOSRオイル混合物になる。

## 実施例 2 4

## 【 0 1 3 5 】

機能性食品。本発明化合物の場合、よく知られている食品と混合すると、酸化防止剤および/または解毒剤機能性食品として有用なキレーター食品混合物になる。

## 実施例 2 5

## 【 0 1 3 6 】

疾病治療に有用な製剤。本発明の化合物を含有する治療上有効な製剤組成物はヒトを始めとする哺乳類動物に経口投与することができ、この場合重金属毒性および/または酸化ストレスに関連していることが知られている疾病の症状を緩和することが望ましい。なお、制限するわけではないが、酸化ストレスを原因とする各疾病は、Halliwell and Gutteridge 2007, op. cit. の第9章にリストされている。なお、酸化ストレスと老化との関係を示す態様については、第10章において論じられている。

## 実施例 2 5

## 【 0 1 3 7 】

製剤および/または製剤投与形態。製剤および/または好適な製剤投与形態を得るためには、本化合物を以下に記載する一種かそれ以上の賦形剤と混合するか、および/または接触すると実現できる。

## 表 2：製剤化に好適な賦形剤

アカシア

アセサルファムカリウム

氷酢酸

アセトン

クエン酸アセチルトリブチル

クエン酸アセチルトリエチル

寒天

アルブミン

アルコール

アルギニン酸

脂肪族ポリエステル類

アリターム

10

20

30

40

50

アーモンド油	
- トコフェロール	
水酸化アルミニウムアジュバント	
酸化アルミニウム	
リン酸アルミニウムアジュバント	
ステアリン酸アルミニウム	
アンモニア溶液	
アルギン酸アンモニウム	
アスコルビン酸	
パルミチン酸アスコビル	10
アスパルテーム	
アタパルジャイト	
ベントナイト	
塩化ベンザルコニウム	
塩化ベンゾトニウム	
安息香酸	
ベンジルアルコール	
安息香酸ベンジル	
ホウ酸	
ブロノボル	20
ブチル化ヒドロキシアニソール	
ブチル化ヒドロキシトルエン	
ブチルパラベン	
アルギン酸カルシウム	
炭酸カルシウム	
二塩基性無水リン酸カルシウム	
二塩基性二水和物形態のリン酸カルシウム	
三塩基性リン酸カルシウム	
ステアリン酸カルシウム	
硫酸カルシウム	30
カノーラ油	
カルボマー	
二酸化炭素	
カルボキシメチルセルロースカルシウム	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	
カラゲナン	
ヒマシ油	
水素化ヒマシ油	
微結晶セルロース	
粉末セルロース	40
ケイ化微結晶セルロース	
酢酸セルロース	
酢酸フタル酸セルロース	
セラトニア	
セトステアリルアルコール	
セトリミド	
セチルアルコール	
塩化セチルピリジニウム	
キトサン	
クロルヘキシジン	50

クロロブタノール	
クロロクレゾール	
クロロジフルオロエタン ( H C F C )	
クロロフルオロカーボン ( C F C )	
クロロキシレノール	
コレステロール	
一水化物形態のクエン酸	
コロイダル二酸化ケイ素	
着色剤	
コボピドン ( c o p o v i d o n e )	10
コーン油	
綿実油	
クレゾール	
クロスカルメロースナトリウム	
クロスボピドン ( c r o s p o v i d o n e )	
シクロデキストリン	
シクロメチコン	
安息香酸デナトニウム	
デキストレート	
デキストリン	20
デキストロース	
フタル酸ジブチル	
セバシン酸ジブチル	
ジエタノールアミン	
フタル酸ジエチル	
ジフルオロエタン ( H F C )	
ジメチコン	
ジメチルエーテル	
フタル酸ジメチル	
ジメチルスルホキシド	30
ジメチルアセトアミド	
エデト酸 2 ナトリウム	
ドキュセートナトリウム ( d o c u s a t e   s o d i u m )	
エデト酸	
エリソルビン酸	
エリスリトール	
酢酸エチル	
乳酸エチル	
エチルマルトール	
オレイン酸エチル	40
エチルバニリン	
エチルセルロース	
パルミトステアリン酸エチレングリコール	
酢酸エチレンビニル	
エチルパラベン	
フルクトース	
フマル酸	
ゼラチン	
液体グルコース	
グリセリン	50



ベヘン酸グリセリル	
モノオレイン酸グリセリル	
モノステアリン酸グリセリル	
パルミトステアリン酸グリセリル	
グリコフロール	
グアーガム	
ヘクトライト	
ヘプタフルオロプロパン ( H F C )	
ヘキセチジン	
ヒドロカーボン ( H C )	10
ヒドロ塩酸	
ヒドロキシエチルセルロース	
ヒドロキシエチルメチルセルロース	
ヒドロキシプロピルセルロース	
低置換ヒドロキシプロピルセルロース	
ヒドロキシプロピルスターチ	
ヒプロメロース	
酢酸コハク酸ヒプロメロース	
フタル酸ヒプロメロース	
イミドウレア	20
イヌリン	
酸化鉄類	
イソマルト	
イソプロピルアルコール	
ミリスチン酸イソプロピル	
パルミチン酸イソプロピル	
カオリン	
乳酸	
ラクチトール	
無水ラクトース	30
一水化物形態ラクトース	
噴霧乾燥ラクトース	
ラノリン	
含水ラノリン	
ラノリンアルコール類	
ラウリン酸	
レシチン	
ロイシン	
リノレイン酸	
ヒドロキシステアリン酸マクロゴール 1 5	40
ケイ酸マグネシウムアルミニウム	
炭酸マグネシウム	
酸化マグネシウム	
ケイ酸マグネシウム	
ステアリン酸マグネシウム	
三ケイ酸マグネシウム	
リンゴ酸	
マリトール	
マリトール溶液	
マルトデキストリン	50

マルトール	
マルトース	
マンニトール	
中鎖トリグリセリド類	
メグルミン	
メントール	
メチルセルロース	
メチルパラベン	
鉱油	
軽鉱油	10
鉱油/ラノリンアルコール類	
モノエタノールアミン	
グルタミン酸ナトリウム	
モノチオグリセロール	
ミリスチン酸	
ネオヘスペリジンジヒドロカルコン	
窒素	
亜酸化窒素	
オクチルドデカノール	
オレイン酸	20
オレイルアルコール	
オリーブ油	
パルミチン酸	
パラフィン	
ピーナッツ油	
ペクチン	
ワセリン/ラノリンアルコール類	
ワセリン	
フェノール	
フェノキシエタノール	30
フェニルエチルアルコール	
酢酸フェニル水銀	
ホウ酸フェニル水銀	
硝酸フェニル水銀	
リン酸	
ポラクリリンカリウム	
ポロキサマー	
ポリカルボフィル	
ポリデキストロース	
ポリエチレングリコール	40
ポリエチレンオキシド	
ポリメタクリレート類	
ポリ(メチルビニルエーテル/無水マレイン酸)	
ポリオキシエチレンアルキルエーテル類	
ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体類	
ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類	
ステアリン酸ポリオキシエチレン類	
酢酸フタル酸ポリビニル	
ポリビニルアルコール	
アルギン酸カリウム	50

安息香酸カリウム	
重炭酸カリウム	
塩化カリウム	
クエン酸カリウム	
水酸化カリウム	
カリウムメタビスルフィット	
ソルビン酸カリウム	
ポビドン	
プロピオン酸	
没食子酸プロピル	10
炭酸プロピレン	
プロピレングリコール	
アルギン酸プロピレングリコール	
プロピルパラベン	
2 - ピロリドン	
ラフィノース	
サッカリン	
サッカリンナトリウム	
サボナイト	
セサミ油	20
シェラック	
シメチコン	
酢酸ナトリウム	
アルギン酸ナトリウム	
アスコルビン酸ナトリウム	
安息香酸ナトリウム	
重炭酸ナトリウム	
ホウ酸ナトリウム	
塩化ナトリウム	
クエン酸ナトリウム二水化物	30
シクラミン酸ナトリウム	
ヒアルロン酸ナトリウム	
水酸化ナトリウム	
乳酸ナトリウム	
ラウリル硫酸ナトリウム	
ナトリウムメタビスルフィット	
二塩基性リン酸ナトリウム	
一塩基性リン酸ナトリウム	
プロピオン酸ナトリウム	
ナトリウムスターチグリコレート	40
ナトリウムステアリルフマレート	
亜硫酸ナトリウム	
ソルビン酸	
ソルビタンエステル類（ソルビタン脂肪酸エステル類）	
ソルビトール	
大豆油	
スターチ	
予めゼラチン処理したスターチ	
殺菌可能なトウモロコシスターチ	
ステアリン酸	50

ステアリルアルコール	
スクラロース	
スクロース	
コンプレッシブルシュガー	
アイシング用粉砂糖	
シュガー粒	
スルホブチルエーテル - シクロデキストリン	
硫酸	
サンフラワーオイル	
座薬用ベース、硬質脂肪	10
タルク	
酒石酸	
テトラフルオロエタン (H F C)	
タウマチン	
チモール	
二酸化チタン	
トラガカンス	
トレハロース	
トリアセチン	
クエン酸トリブチル	20
トリエタノールアミン	
クエン酸トリエチル	
バニリン	
水素化植物油	
水	
アニオン乳化性ワックス	
カルナウバワックス	
セチルエステルワックス	
微結晶ワックス	
ノニオン乳化性ワックス	30
白色ワックス	
黄色ワックス	
キサンタンガム	
キシリトール	
ゼイン	
酢酸亜鉛	
ステアリン酸亜鉛	

## 実施例 27

【0138】 40

投与形態。本発明化合物を投与する投与形態については、表3に示すリストの記載から選択すればよい。

表3：投与形態

### エアゾール

定義：圧力下でパッケージされ、適切な弁システムの作用により放出される治療活性な成分を含む製剤である。対象は皮膚へのエアゾール局所投与、および局所的なエアゾール経口投与、エアゾール経鼻投与、エアゾール経肺投与である。

### 粉末エアゾール

定義：圧力下でパッケージされ、適切な弁システムの作用により放出される治療活性な成分を粉末として含む製剤である。

チュアブルバー錠剤

定義：通常はチュアブルな矩形状の固体投薬製剤である。

カプセル剤

定義：外皮体および充填薬剤からなる固体の経口投与剤である。外皮体は独立したシール体からなるか、あるいは合体されるか、時にはバンドでシールされる2つの部分からなる。カプセルの外皮体は、ゼラチン、スターチ、セルロースまたはその他の適当な材料で構成され、軟質硬質のどちらでもよく、注入または圧搾できる固体または液体の成分を充填する。

被覆カプセル

定義：硬質または軟質可溶性容器または適当な形態のゼラチンからなる“外皮体”のいずれかに薬剤を封入した固体投与形態であり、さらに、カプセルを指定の被覆で被覆処理する。

10

被覆錠剤形態のカプセル

定義：硬質または軟質可溶性容器または適当な形態のゼラチンからなる“外皮体”のいずれかに薬剤を封入した固体投与形態であり、薬剤それ自体は、異なる量の被覆を適用した粒子の形態を取る。

放出時間が長い被覆カプセル

定義：適当な形態のゼラチンからなる硬質または軟質可溶性容器または“外皮体”のいずれかに薬剤を封入した固体投与形態であり、さらに、カプセルを指定の被覆で被覆処理する。一種かそれ以上の薬剤の放出については、通常の投与形態の投与回数に比較して、少なくとも投与回数が低減するように設定する。

20

薬剤遅延放出カプセル

定義：薬剤が適当な形態のゼラチンからなる硬質または軟質可溶性容器に薬剤を封入した固体投与形態である。投与後即座の放出以外は、ある時点で一種かそれ以上の薬剤を放出する。腸溶性の場合、放出遅延投与形態である。

遅延放出錠剤形態のカプセル

定義：硬質または軟質可溶性容器または適当な形態のゼラチンからなる“外皮体”のいずれかに薬剤を封入した固体投与形態であり、薬剤それ自体は、腸溶性被覆を適用した粒子の形態を取り、従って腸に達してから薬剤が放出される。

放出時間が長いカプセル

定義：適当な形態のゼラチンからなる硬質または軟質可溶性容器に薬剤を封入した固体投与形態であり、一種かそれ以上の薬剤の放出については、通常の投与形態の投与回数に比較して、投与回数が低減するように設定する。

30

放出時間が長い膜被覆カプセル

定義：適当な形態のゼラチンからなる硬質または軟質可溶性容器または“外皮体”のいずれかに薬剤を封入した固体投与形態であり、さらに、カプセルを指定の膜被覆で被覆処理する。一種かそれ以上の薬剤の放出については、通常の投与形態の投与回数に比較して、少なくとも投与回数が低減するように設定する。

ゼラチン被覆カプセル

定義：適当な形態のゼラチンからなる硬質または軟質可溶性容器に薬剤を封入した固体投与形態であり、さらに、バンドを使用して、複数層のゼラチンをカプセルに追化被覆処理し、シールを完全化する。

40

液体充填カプセル

定義：ソルビトールやグリセリンなどのポリオールを添加配合することによって可塑化した可溶性のゼラチン外皮体に薬剤を封入した固体投与形態であり、硬質外皮体カプセルよりもいくぶん厚く、例えば、活性成分については、液体ビヒクルに溶解または懸濁させる。

濃厚薬剤

定義：強度が強く、容積が小さい液体配合物であり、通常投与前に希釈する。

放出時間が長い目薬

50

定義：点眼される目薬系であり、薬剤は一定の期間にわたって一定の速度で膜に拡散する。

#### クリーム剤

定義：通常ビヒクルとして20%未満の水および揮発分<sup>5</sup>および/または50%以上の炭化水素類、ワックス類またはポリオール類を含有するエマルジョンで半固体<sup>3</sup>投与形態である。この投与形態は一般に皮膚または粘膜に外部から適用する。

#### 強化クリーム剤

定義：クリーム投与形態は、薬剤送達を強化する形態である。強化は、この投与形態の薬剤の効能に関係ない。なお、C D E Rは“強化”について満足する必要がある具体的な基準を設定することは難しいため、この投与形態の使用の拡大を抑制するように定めている。

10

#### 薬剤送達系

定義：現代技術は、薬剤の生体への均等な放出またはターゲット化を実現できる薬剤製品とともに、あるいはこの一環として利用できる。

#### エリクシール

定義：薬剤を溶解した澄明かつ口当たりのよい、甘み成分配合水性ヒドロアルコール液体であり、経口投与を対象とする。

#### エマルジョン

定義：少なくとも2種類の非混和性液体<sup>1</sup>からなる二相系投与形態である。これら液体のうち一種が、もう一種の液体（外相または連続相）内に液滴（内相または分散相）として分散し、一般に一種かそれ以上の乳化剤で安定化されている。なお、エマルジョンの投与形態は、例えばクリーム剤、ローション剤、軟膏剤などのより具体的な用語が適用できない場合に限り適用可能である。

20

#### 浣腸剤

定義：治療、診断または栄養補給を目的として使用する直腸製剤である。

#### エキス剤

定義：適当な溶剤でそれぞれの薬剤の活性成分を取り出し、すべてかほぼすべての溶剤を蒸発処理し、指定された基準に従って得られたもの、あるいは得られた粉末を調製することによって得られた濃厚製剤である。

#### 放出時間が長い繊維

定義：細長い固体の糸状物質で、一種かそれ以上の薬剤の放出については、通常の投与形態の投与回数に比較して、投与回数が低減するように設定した物質である。

30

#### 可溶性膜

定義：液体接触時に溶解しやすい薄い層または被覆である。

#### 溶液対象製剤

定義：投与前に溶液化する通常は固体の製剤製品である。

#### 懸濁対象製剤

定義：投与前に懸濁化する通常は固体の製剤製品である。

#### 放出時間の長い懸濁対象製剤

定義：投与前に懸濁化する通常は固体の製剤製品である。懸濁液剤の投与後、薬剤は具体的な期間にわたって一定の速度で放出される。

40

#### ゲル剤

定義：溶液またはコロイダル分散液<sup>4</sup>に剛性を与えるゲル化剤を含有する半固体<sup>3</sup>投与形態である。ゲルには粒子を懸濁することができる。

#### 丸薬製剤

定義：ペレット剤または丸薬剤とも呼ばれる、純粋なスクロース、ラクトースまたはその他の多糖類からなる投与形態である。各種の大きさの小さな丸薬にし、これをバイアルに封入し、1%（v/w）未満の液体薬剤緩和剤を配合することによって製剤化する。振動処理後、40℃を超えない温度で丸薬製剤を乾燥処理する。

#### 顆粒剤

50

定義：小さな粒子または顆粒である。

#### 放出遅延粒剤

定義：腸溶被覆またはその他の被覆を被覆処理した小さな薬剤粒子または顆粒であり、腸に達するまで薬剤の放出は生じない。

#### 発泡性顆粒剤

定義：通常重炭酸ナトリウム、クエン酸、および酒石酸からなる乾式混合物内に薬剤を含有し、水との接触時にガスを放出し、発泡作用を行う小さな粒子または顆粒である。

#### 溶液対象顆粒剤

定義：より安定な乾式形態で利用可能で、分配直前に溶剤で再構成する小さな製剤粒子または顆粒である。製剤粒子は、薬剤を含有するだけでなく、着色剤、香料およびその他の所望の薬学成分を含有して製剤化される。

10

#### 懸濁対象粒剤

定義：より安定な乾式形態で利用可能で、分配直前に溶剤で再構成し懸濁液を形成する小さな製剤粒子または顆粒である。製剤粒子は、薬剤を含有するだけでなく、着色剤、香料およびその他の所望の薬学成分を含有して製剤化される。

#### 放出時間の長い懸濁対象粒剤

定義：より安定な乾式形態で利用可能で、分配直前に溶剤で再構成し懸濁液を形成する小さな製剤粒子または顆粒である。この放出時間の長い系によって、薬剤を長期間にわたってゆっくり放出でき、また血液またはターゲット組織内の薬剤レベルを一定に保つことができる。

20

#### 注射可能なリポソーム

定義：リポソーム（活性薬剤物質をカプセル化するために使用される、通常リン脂質からなる脂質二重層小胞）からなるか、これを形成する注射液である。

#### 注射液

定義：非経口投与を意図した殺菌製剤であり、USPによって定義されているように、5つの異なるクラスが存在する。

#### 注射用エマルジョン

定義：非経口投与を意図するパイロゲンを含有しない殺菌製剤からなるエマルジョンである。

#### 注射用脂質コンプレックス

30

定義：現在のところ定義されていない。

#### 溶液を対象とした粉末注射剤

定義：非経口投与溶液で、再構成を意図した殺菌製剤である。

#### 懸濁液を対象とした粉末注射剤

定義：非経口投与溶液で、再構成を意図した殺菌製剤である。

#### 懸濁液を対象とした放出時間の長い粉末注射剤

定義：非経口的に投与され、再構成を意図した乾式製剤であり、通常の投与形態（例えば溶液）の投与回数に比較して、少なくとも投与回数が低減するように製剤化する。

#### リポソーム懸濁液を対象とした凍結乾燥粉末注射剤

40

定義：リポソーム（通常、脂質二重層か水性空間のいずれか内部において活性薬剤物質をカプセル化するために使用されるリン脂質からなる脂質二重層小胞）が再構成後に形成するように製剤化された非経口再構成を意図した殺菌凍結乾燥製剤である。

#### リポソーム懸濁液を対象とした注射液

定義：リポソーム（通常、脂質二重層か水性空間のいずれか内部において活性薬剤物質をカプセル化するために使用されるリン脂質からなる脂質二重層小胞）が形成するように水性相に分散されたオイル相からなる注射に好適な液体製剤である。

#### 超音波処理懸濁液を対象とした注射剤

定義：固体粒子が溶解しない液相に分散した固体粒子からなる、注射投与に好適な液体製剤である。さらに、懸濁液のガス発泡状態で超音波処理を行い、固体粒子によってミクロスフェアを形成する。

50

ゼリー剤

定義：ゲルの一種であり、強く結合した構造的なマトリックスが通常は水である液体を高割合で含有する液体によって相互浸透した小さな無機粒子か大きな有機分子で構成される懸濁液からなる半固体系のゲルである。

キット

定義：関連物質の包装体である。

塗布剤

定義：外用投与を意図したオイル、石鹼のアルコール溶液、またはエマルジョンの各種物質の溶液または混合物である。

放出時間の長い液剤

定義：通常の薬剤の投与形態の投与回数に比較して、投与回数が低減するように薬剤を送達する液剤である。

ローション剤

定義：液体<sup>1</sup> エマルジョン投与形態である。この投与形態は一般に皮膚<sup>2</sup> への外用塗布を対象としている。

強化ローション剤

定義：ローション剤投与形態は、薬剤送達を強化する形態である。強化は、この投与形態の薬剤の効能に関係ない。なお、C D E Rは“強化”について満足する必要がある具体的な基準を設定することは難しいため、この投与形態の使用の拡大を抑制するように定められている。

菱形糖化剤

定義：口腔内でゆっくり溶解または分解する香料入りかつ甘味剤入り基剤中に一種かそれ以上の薬剤を含有する固体製剤である。ロリポップはスティック付きの菱形糖化剤である。

口腔洗浄剤

定義：大半は脱臭効果、リフレッシュ効果または消毒効果を対象として使用される水溶液である。

オイル剤

定義：加温時液体か、あるいは簡単に液化し、エーテルに可溶であるが水には不溶である油質の可燃性物質である。このような物質はその起源に応じて動物油、鉱油または植物油に分類される。

軟膏剤

定義：通常ビヒクルとして20%未満の水および揮発分<sup>5</sup> および/または50%以上の炭化水素類、ワックス類またはポリオール類を含有する半固体<sup>3</sup> 投与形態である。この投与形態は一般に皮膚または粘膜に外部から適用する。

強化軟膏剤

定義：軟膏剤投与形態は、薬剤送達を強化する形態である。強化は、この投与形態の薬剤の効能に関係ない。なお、C D E Rは“強化”について満足する必要がある具体的な基準を設定することは難しいため、この投与形態の使用の拡大を抑制するように定められている。

ペースト剤

定義：脂肪質ビヒクルに微細に分散した固体を高い割合(20~50%)で含有する半固体<sup>3</sup> 投与形態である。この投与形態は一般に皮膚または粘膜に外部から適用する。

トローチ剤

定義：快適な香料を添加配合することが多い芳香製剤であり、通常は口腔内で溶解するようになっている。

パッチ剤

定義：通常は生体外部部位に適用される接着支持体を含有することが多い薬剤伝達システムである。その成分はパッチの一部から受動的に拡散するか、あるいはパッチの一部から能動的に送達される。パッチに応じて、成分は生体の外表面に伝達されるか、あるいは

10

20

30

40

50



生体内に伝達される。パッチ剤は時には“放出時間の長い膜”および“系”と同義である。

#### 放出時間の長いパッチ剤

定義：通常の薬剤（溶液投与形態、または通常の迅速薬剤放出投与形態）の投与形態の投与回数に比較して、投与回数が低減するように薬剤を放出するパッチ剤形態の薬剤送達系である。

#### 電氣的に制御された放出時間の長いパッチ剤

定義：通常の薬剤（溶液投与形態、または通常の迅速薬剤放出投与形態）の投与形態の投与回数に比較して、投与回数が低減するように薬剤を放出する電流によって制御されたパッチ剤形態の薬剤送達系である。

10

#### ペレット剤

定義：顆粒形成によって得られた、あるいは圧縮および成形によって得られた（賦形剤を併用した、あるいは併用しない）高純度薬剤からなる小さな殺菌固体である。

#### 放出時間の長い被覆ペレット剤

定義：薬剤それ自体が、異なる量で被覆処理され、通常の薬剤の投与形態の投与回数に比較して、投与回数が低減するように一種かそれ以上の薬剤を放出する顆粒形態を取る固体投与形態である。

#### ピル剤

定義：経口投与を対象とした薬剤を含有する小さな、円形固体投与形態である。

#### プラスター剤

定義：皮膚に接着し、かつ包帯に貼着するような材料からなり粘度をもつ外用を対象とした物質である。プラスター剤は保護かつ支持を与え、および/または閉塞作用および湯侵作用を与え、かつ薬剤を皮膚に密接させることを意図している。

20

#### 湿布剤

定義：通常膠状の粘度からなる布に高温含侵される肉、ハーブ、種子などからなる軟質の湿布剤体である。

#### 粉薬剤

定義：内用または外用を対象とした乾燥した微細な薬剤および/または化学物質からなる緻密な混合物である。

#### 溶液対象粉薬剤

定義：適当なビヒクルを添加すると溶液になる乾燥した微細な薬剤および/または化学物質からなる緻密な混合物である。

30

#### 懸濁対象粉薬剤

定義：適当なビヒクルを添加すると懸濁液（固体粒子が液体ビヒクルに分散した液体製剤）になる乾燥した微細な薬剤および/または化学物質からなる緻密な混合物である。

#### 膏薬剤

定義：（粘度が軟膏剤とプラスター剤との間にある脂肪系またはワックス系製剤である）高粘度軟膏剤または蠟膏剤である。

#### 溶液剤

定義：溶剤または相互混和性溶剤の混合物に溶解した一種かそれ以上の化学物質を含有する澄明な均質液体<sup>1</sup>投与形態である。

40

#### 濃厚溶液剤

定義：溶剤または相互混和性溶剤の混合物に溶解した薬剤を含有する液体製剤（即ち、自然な状態で易流動性の物質）である。薬剤は、その非活性部分の蒸発によって濃厚化してある。

#### スラッシュ溶液剤

定義：洗浄によって投与され、直接投与によって（開心方式手術や腎臓手術などの状態における）局所的な低体温を誘導するために使用する軟氷を調製する溶液剤である。

#### ゲル形成/液滴対象溶液剤

定義：通常液滴の形で投与された後にゲルを形成する溶液剤である。

50

放出時間の長いゲル形成溶液剤

定義：眼液接触時にゲルを形成し、かつ少なくとも投与回数を低減できる溶液剤である。

溶液/ドロップ剤

定義：通常液滴の形で投与される溶液剤である。

座薬剤

定義：ヒトの直腸開口部に挿入される各種重量および形状の固体薬剤である。座薬剤は体温で溶け、軟化し、あるいは溶解する。

放出時間の長い座薬剤

定義：投与回数を減らすことができる座薬としての薬剤送達系である。

10

懸濁剤

定義：固体粒子を液体ビヒクルに分散した液体投与形態である。

放出時間の長い懸濁剤

定義：固体粒子が溶解しない液相全体に固体粒子を分散した液体製剤である。懸濁剤は、通常の薬剤（溶液投与形態、または通常の迅速薬剤放出投与形態）の投与形態の投与回数に比較して、少なくとも投与回数が低減するように製剤化する。

懸濁剤/ドロップ剤

定義：通常液滴の形で投与される懸濁剤である。

シロップ剤

定義：高濃度のスクロースまたは他の糖類を含有する口腔対象溶液剤である。この用語は、口腔対象懸濁剤を始めとする、甘みのある粘着性ビヒクルで製剤化されたその他の液体投与形態を包含する用語である。

20

錠剤

定義：医薬物質を含有する固体投与形態である。適当な希釈剤を併用することもあり、または併用しないこともある。

チュアブル錠剤

定義：適当な希釈剤を併用した、あるいはこれを併用しない医薬物質を含有する固体投与形態であり、噛むことを対象とし、口腔内に味のよい残留物を残し、この残留物は飲み込むことが簡単な上に、苦いあるいは不快な後味を残さない固体投与形態である。

被覆錠剤

定義：適当な希釈剤を併用した、あるいはこれを併用しない医薬物質を含有し、指定された被覆処理を行った固体投与形態である。

30

被覆粒子錠剤

定義：それぞれ被覆処理を行った医薬粒子の集塊を含有する固体投与形態である。

放出遅延錠剤

定義：投与直後以外の時期に一種かそれ以上の薬剤を放出する固体投与形態である。腸溶性被覆処理した粒子は、放出遅延投与形態である。

放出遅延粒子錠剤

定義：投与直後以外の時期に一種かそれ以上の薬剤を放出する被覆処理を行った医薬粒子の集塊を含有する固体投与形態である。腸溶性被覆処理した粒子は、放出遅延投与形態である。

40

分散性錠剤

定義：投与に先立って、液体に投入され、内容物がこの液体全体に均一に分配される錠剤である。なお、この“分散性錠剤”は承認薬品には現在使用されていない。この代わりに、“懸濁液対象錠剤”が使用されている。

発泡性錠剤

定義：（クエン酸や酒石酸などの）酸および重炭酸ナトリウムの混合物を含有し、水に溶解すると二酸化炭素を放出する固体投与形態である。投与前に水に溶解または分散する投与形態である。

放出時間の長い錠剤

50

定義：通常の薬剤の投与形態の投与回数に比較して、少なくとも投与回数を低減できる薬剤を含有する固体投与形態である。

#### 膜被覆錠剤

定義：適当な希釈剤を併用した、あるいはこれを併用しない医薬物質を含有する固体投与形態である。水不溶性または水溶性ポリマーの薄層で被覆してある。

#### 放出時間の長い膜被覆錠剤

定義：適当な希釈剤を併用した、あるいはこれを併用しない医薬物質を含有し、水不溶性か水溶性のポリマーで被覆処理した固体投与形態である。この錠剤は、摂取後長時間にわたって含有医薬が効力を発揮できるように製剤化する。

#### 溶液対象錠剤

定義：液体への投入時溶液を形成する錠剤である。

#### 懸濁液対象錠剤

定義：液体への投入時に懸濁液を形成する錠剤である。（以前は“分散性錠剤”と呼ばれていた。）

#### 多層錠剤

定義：圧縮処理して多層錠剤か、あるいは内側の錠剤がコア医薬物質であり、そして外側部分が外皮体になる錠剤内錠剤を形成する医薬物質を含有する固体投与形態である。

#### 放出時間の長い多層錠剤

定義：圧縮処理して多層錠剤か、あるいは内側の錠剤がコア医薬物質であり、そして外側部分が外皮体になる錠剤内錠剤を形成し、さらに指定された被覆処理を行った医薬物質を含有する固体投与形態である。通常の薬剤の投与形態の投与回数に比較して、少なくとも投与回数が低減するように製剤化する。

#### 口腔内分解錠剤

定義：舌上において通常は数秒で迅速に分解する医薬物質を含有する固体投与形態である。

#### 放出時間の長い口腔内分解錠剤

定義：舌上において通常は数秒で迅速に分解する医薬物質を含有するが、投与直後以外の時期に一種かそれ以上の薬剤を放出する固体投与形態である。

#### 可溶性錠剤

定義：適当な希釈剤を併用した、あるいはこれを併用しない医薬物質を含有し、流体への可溶性をもつ固体投与形態である。

#### 糖衣錠剤

定義：適当な希釈剤を併用した、あるいはこれを併用しない医薬物質を含有し、着色か未着色の水溶性糖で被覆処理した固体投与形態である。

#### 脚注

<sup>1</sup>：液体が流動可能である。即ち、室温で容器の形に従って流動する。その挙動はニュートン流動または疑似可塑流動である。

<sup>2</sup>：ローション剤の以前の定義は、“用語ローション剤は、皮膚への外用適用を対象とした多くの局所用懸濁剤、溶液剤、およびエマルジョン剤をカテゴリーとして包含していた。”である。ローション剤の現在の定義は、エマルジョン剤に限定されている。

<sup>3</sup>：半固体は流動しない。即ち、室温で容器の形にそって流動しない。また、せん断応力が低いと流動せず、またはその挙動は一般に可塑性流動である。

<sup>4</sup>：コロイダル分散液は、コロイドの大きさ（典型例を挙げると  $1\text{ nm} \sim 1\text{ }\mu\text{ m}$ ）の粒子が液体全体に均一に分配している系である。

<sup>5</sup>：水および揮発分の配合率％は、重量が一定化するまでサンプルを  $105^\circ\text{C}$  で加熱する乾燥試験における減量によって測定する。

#### 実施例 28

#### 【0139】

投与経路。本発明の化合物を含有する投与形態の好適な投与経路は表4に掲げた経路か

10

20

30

40

50

ら選択することができる。

表 4 : 投与経路

頬

定義：一般に口腔内において頬に向かう投与経路である。

結膜

定義：眼瞼を縁取り、眼球の露出面を覆う精妙な膜である結膜に投与する経路である。

経皮

定義：皮膚に投与する経路である。

耳介 ( E N D O S I N U S I A L )

定義：頭部鼻腔に投与する経路である。

10

腸溶

腸溶：腸へ直接投与する経路である。

硬膜外

定義：硬膜へ外側から投与する経路である。

体外

定義：体外に投与する経路である。

血液透析

定義：血液透析液による投与経路である。

浸透

定義：投与の結果、物質が組織空間または細胞に浸透する投与経路である。

20

間質

定義：組織の間質または間質中に投与する経路である。

腹腔内

定義：腹腔内へ投与する経路である。

動脈内

定義：動脈内または動脈へ投与する経路である。

関節内

定義：関節内へ投与する経路である。

軟骨内

定義：軟骨内へ投与する経路である。

30

馬尾内 ( I N T R A C A U D A L )

定義：馬尾内へ投与する経路である。

冠状動脈内

定義：冠状動脈内へ投与する経路である。

皮内

定義：皮膚内へ投与する経路である。

管内

定義：腺管内へ投与する経路である。

十二指腸内

定義：十二指腸内へ投与する経路である。

40

硬膜内

定義：硬膜内または硬膜下へ投与する経路である。

上皮内

定義：上皮内へ投与する経路である。

食道内

定義：食道内へ投与する経路である。

胃内

定義：胃内へ投与する経路である。

歯肉内

定義：歯肉内へ投与する経路である。

50

リンパ内

定義：リンパ液に投与する経路である。

骨髓内

定義：骨髓内へ投与する経路である。

脊髄膜内

定義：（脳および脊髄を覆う三種類膜である）髄膜（meninges）内へ投与する経路である。

筋肉内

定義：筋肉内へ投与する経路である。

眼内

定義：眼内へ投与する経路である。

卵巣内

定義：卵巣内へ投与する経路である。

心嚢内

定義：心嚢内へ投与する経路である。

腹腔内

定義：腹腔内へ投与する経路である。

肋膜内

定義：肋膜内へ投与する経路である。

肺内

定義：肺臓又はその気管支内へ投与する経路である。

鼻内（INTRASINAIL）

定義：鼻または鼻腔/眼窩周囲瘻（periorbital sinuses）内へ投与する経路である。

脊椎内（INTRASPINAL）

定義：脊椎内へ投与する経路である。

滑液嚢内

定義：関節の滑液腔内へ投与する経路である。

腱内

定義：腱内へ投与する経路である。

髄腔内

定義：脳室への注射を始めとする任意のレベルの脳脊髄軸における脳脊髄液内へ投与する経路である。

胸腔内

定義：（肋骨の内側にある）胸腔内へ投与する経路。胸内筋膜内へ投与する経路と同義である。

腫瘍内

定義：腫瘍内へ投与する経路である。

子宮内

定義：子宮内へ投与する経路である。

脈管内

定義：脈管内へ投与する経路である。

静脈内

定義：静脈内へ投与する経路である。

静脈内ボース

定義：静脈内に一度に全部投与する経路である。

静脈内持続注入

定義：静脈内に持続した期間投与する経路である。

心室内

定義：心室内へ投与する経路である。

膀胱内

10

20

30

40

50

定義：膀胱内へ投与する経路である。

#### 硝子体内

定義：眼球硝子体内へ投与する経路である。

#### 経鼻

定義：鼻に、または鼻を介して投与する経路である。

#### 点眼

定義：外眼部へ投与する経路である。

#### 経口

定義：口腔に、または口腔を介して投与する経路である。

#### 中咽頭

定義：口腔および中咽頭へ直接投与する経路である。

#### 異なる投与経路

定義：本リストに掲げた経路とは異なる投与経路である。

#### 非経口

定義：注射、注入または移植による投与経路である。

#### 経皮

定義：皮膚を経由する投与経路である。

#### 関節周囲

定義：関節周囲に投与する投与経路である。

#### 脊髄硬膜外

定義：脊髄硬膜外に投与する投与経路である。

#### 神経周囲

定義：神経周囲に投与する投与経路である。

#### 歯周

定義：歯周囲に投与する投与経路である。

#### 直腸

定義：直腸に投与する投与経路である。

#### 呼吸（吸入）

定義：経口的に、あるいは経鼻的に局所的に、あるいは全身的に吸入して呼吸器官内に投与する投与経路である。

#### 軟組織

定義：任意の軟組織に投与する投与経路である。

#### 結膜下

定義：結膜下に投与する投与経路である。

#### 皮下

定義：皮膚の下（下皮）に投与する投与経路である。皮下注射。Subdermalと同義である。

#### 舌下

定義：舌の下に投与する投与経路である。

#### 粘膜下

定義：粘膜の舌に投与する投与経路である。

#### 局所（Topical）

定義：身体外面の特定の部位に投与する投与経路である。E2BのTransmammaryは局所Topicalの下部概念である。

#### 経皮

定義：皮膚の真皮層を介して拡散作用によって全身に循環する投与経路である。

#### 経粘膜

定義：粘膜を経由する投与経路である。

#### **【0140】**

本開示では、“好ましくは”、“通常は”、および“例えば”などの用語を使用してい

10

20

30

40

50

るが、いずれも開示の範囲を制限するものではなく、またある種の特徴が開示の構成または作用に対して臨界的、本質的、あるいは重要であることを含意するものではない。これら用語はむしろ本開示の具体的な実施態様に場合に依じて利用することができる代替的なあるいは付加的な特徴を強調するために使用しているに過ぎない。

【0141】

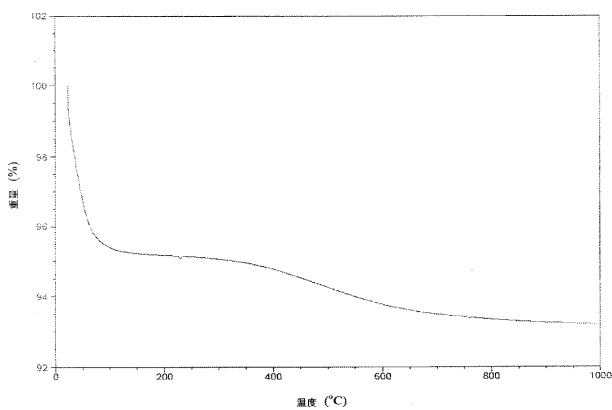
本開示を既述しかつ定義するために、用語“実質的に”を使用したか、これは何らかの定量的比較、値、測定などに帰することができる固有な不確実性の程度を表わすために使用したものである。また、本開示に使用した用語“実質的に”は、定量的な表現が本発明の要旨の基本的な機能を変化させることなく、本発明の記述から逸脱できる程度を表わすものでもある。

10

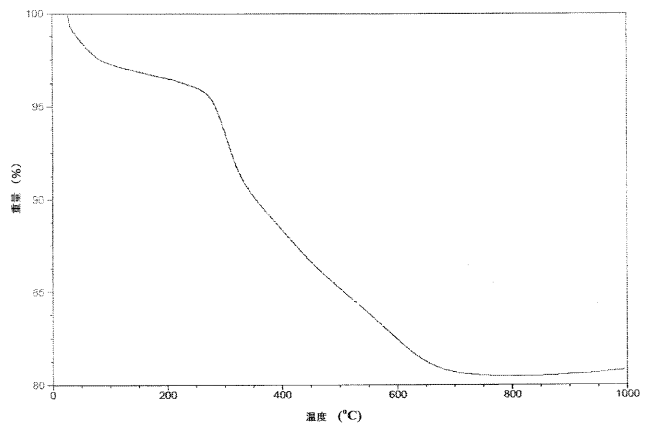
【0142】

以上本発明を詳しく、かつ具体的な実施態様について説明してきたが、開示の範囲から逸脱せずに多数の変更、改変が可能である。より具体的には、本開示の一部の態様について作用効果があったとしたが、本発明はこれら態様に必ずしも制限されるものではない。

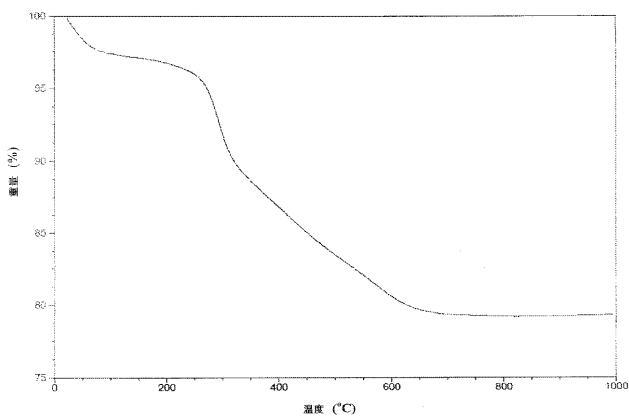
【図1】



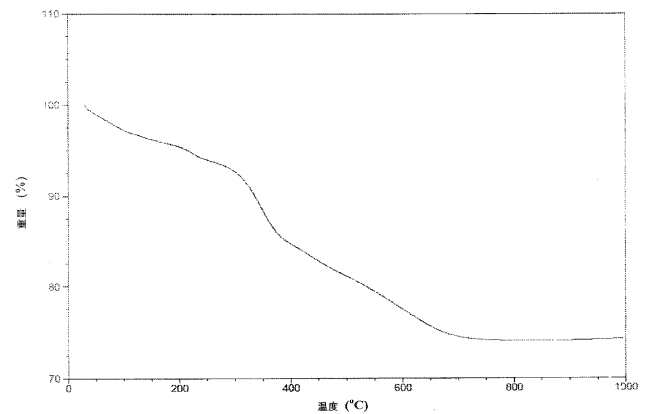
【図3】



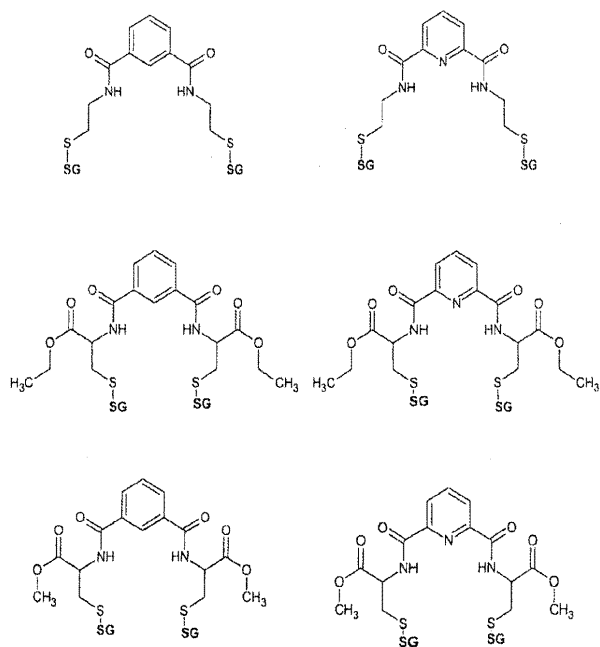
【図2】



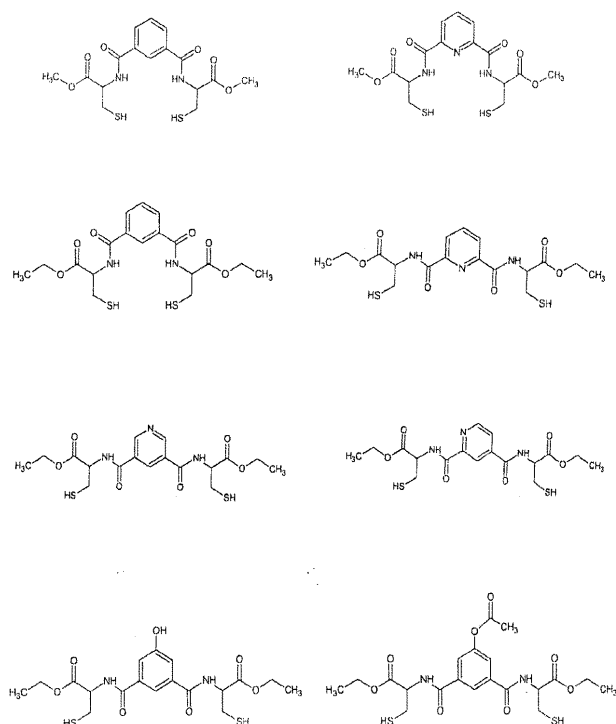
【図4】



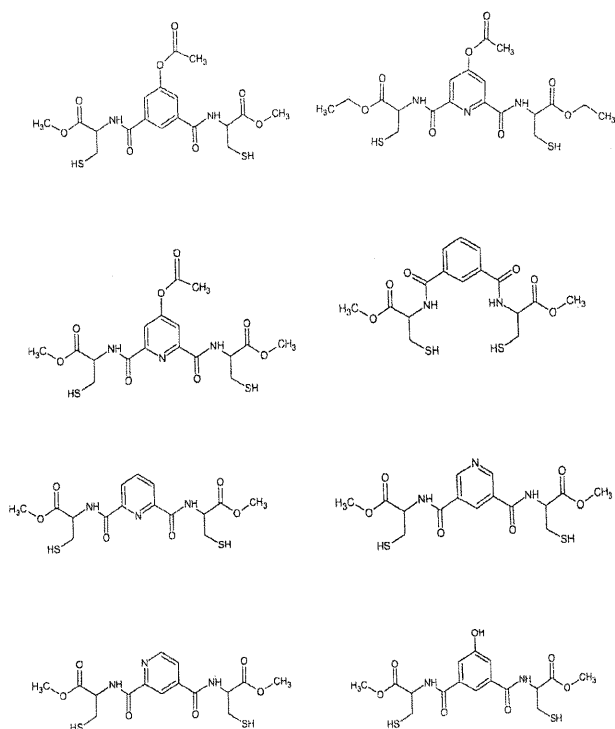
【 図 5 】



【 図 6 a 】



【 図 6 b 】





## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(74)代理人 100079980

弁理士 飯田 伸行

(74)代理人 100167139

弁理士 飯田 和彦

(72)発明者 ヘイリー , ボイド , イー .

アメリカ合衆国 ケンタッキー州 4 0 3 5 6 , ニコラスビル , パーンサイド ドライブ 1 1 9

(72)発明者 アトウッド , デイヴィッド , エイ .

アメリカ合衆国 ケンタッキー州 4 0 5 1 5 - 1 1 4 3 , レキシントン , リーフランド ピーエル 2 1 3 3

(72)発明者 グプタ , ニラドリ , エヌ .

アメリカ合衆国 ケンタッキー州 4 0 3 2 4 , ジョージタウン , サニー サークル 1 0 9

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA06 BA01 BA08 BA14 BA23 BA31 DC31 DC50 MA52

MA55 MA59 MA63 MA66 NA14 ZC371 ZC411