

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年4月7日(2016.4.7)

【公開番号】特開2013-199477(P2013-199477A)

【公開日】平成25年10月3日(2013.10.3)

【年通号数】公開・登録公報2013-054

【出願番号】特願2013-33639(P2013-33639)

【国際特許分類】

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】平成28年2月19日(2016.2.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

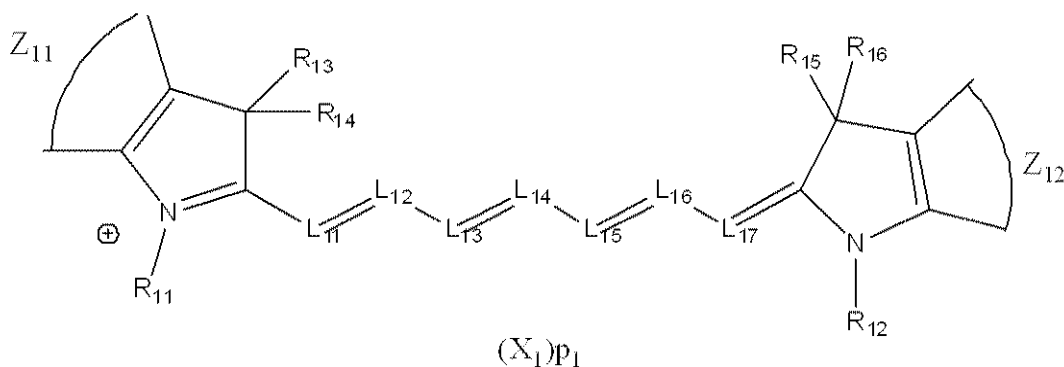
【特許請求の範囲】

【請求項1】

シアニン骨格を有する疎水性色素と、界面活性剤を有する粒子であって、前記疎水性色素が下記化学式(1)で示され、前記界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン系脂肪酸エステルであり、前記粒子の粒径が1nm以上200nm以下であることを特徴とする粒子。

【化1】

化学式(1)



(上記化学式(1)中、L₁₁、L₁₂、L₁₃、L₁₄、L₁₅、L₁₆、L₁₇は各々が同一でも異なってもよく、CH又はCR₁₇を表し；

R₁₇は、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及び炭素数1～18のアルキル基からなる群から選択される官能基であるか又は、R₁₇は、別のL₁₁、L₁₂、L₁₃、L₁₄、L₁₅、L₁₆、L₁₇に結合して存在するアルキル基と共に、4員環～6員環を形成していてもよく；

R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆は各々が同一でも異なってもよく、水素原子、ハロ

ゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し；

Z_{11} 、 Z_{12} は同一でも異なってもよく、複素 5 員環に結合して 5 員又は 6 員の縮合環を形成するのに必要な構造を表し、この縮合環は、さらにハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基から選択される一又は複数の置換基又は縮合環を有していてもよく；

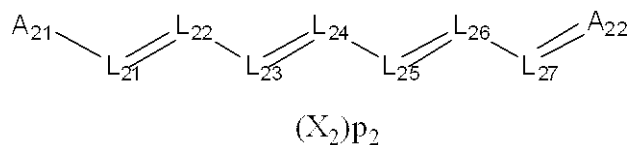
X_1 は分子の電荷を中和に必要な対イオンを表す。 p_1 は分子全体の電荷を中和に必要な X_1 の数を表す)

【請求項 2】

前記疎水性色素が下記化学式 (2) で示されることを特徴とする請求項 1 に記載の粒子

【化 2】

化学式(2)



(上記化学式(2)中、 L_{21} 、 L_{22} 、 L_{23} 、 L_{24} 、 L_{25} 、 L_{26} 、 L_{27} は各々が同一でも異なってもよく、CH又は CR_{27} を表し；

R_{27} は、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及び炭素数 1 ~ 18 のアルキル基からなる群から選択される官能基であり；

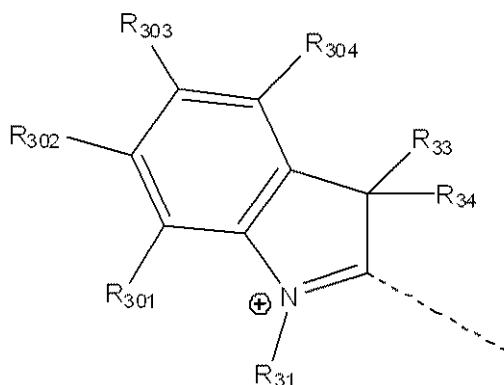
R_{27} は、別の L_{21} 、 L_{22} 、 L_{23} 、 L_{24} 、 L_{25} 、 L_{26} 、 L_{27} に結合して存在するアルキル基と共に、4 員環 ~ 6 員環を形成してもよく；

X_2 は分子の電荷を中和に必要な対イオンを表し、 p_2 は分子全体の電荷を中和に必要な X_2 の数を表し；

A_{21} は、下記化学式(3)及び下記化学式(4)で示される構造のいずれかを表し； A_{22} は、下記化学式(5)及び下記化学式(6)で示される構造のいずれかを表す)

【化 3】

化学式(3)

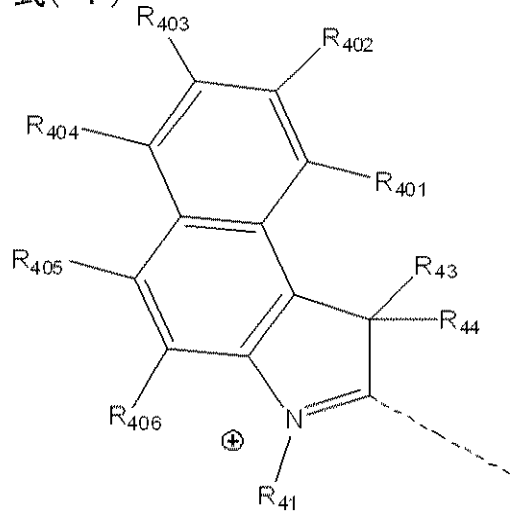


(上記化学式(3)中、 R_{31} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{301} 、 R_{302} 、 R_{303} 、 R_{304} は各々が同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し；

点線は、 L_{21} に結合する部分を表す)

【化 4】

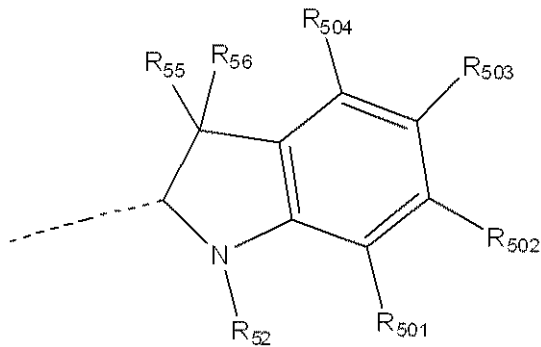
化学式(4)



(上記化学式(4)中、R₄₁、R₄₃、R₄₄、R₄₀₁、R₄₀₂、R₄₀₃、R₄₀₄、R₄₀₅、R₄₀₆は各々が同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1～18のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1～18のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し、点線は、L₂₁に結合する部分を表す)

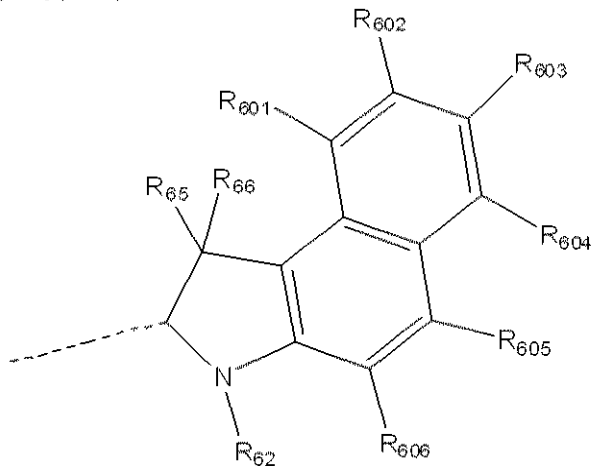
【化 5】

化学式(5)



(上記化学式(5)中、R₅₂、R₅₅、R₅₆、R₅₀₁、R₅₀₂、R₅₀₃、R₅₀₄は各々が同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1～18のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1～18のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し、点線は、L₂₇に結合する部分を表す)

【化 6】
化学式(6)



(上記化学式(6)中、R₆₂、R₆₅、R₆₆、R₆₀₁、R₆₀₂、R₆₀₃、R₆₀₄、R₆₀₅、R₆₀₆は各々が同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1~18のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1~18のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し、点線は、L₂₇に結合する部分を表す)

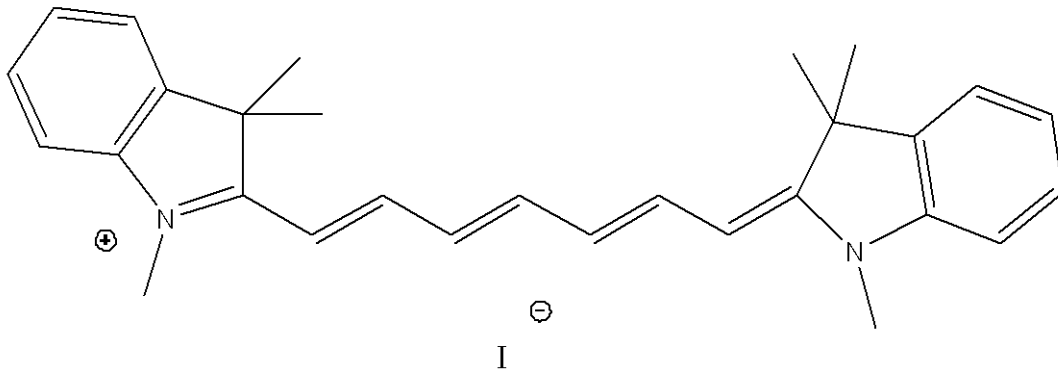
【請求項3】

前記疎水性色素のRf値が0.09以上、0.50以下であることを特徴とする請求項1に記載の粒子。

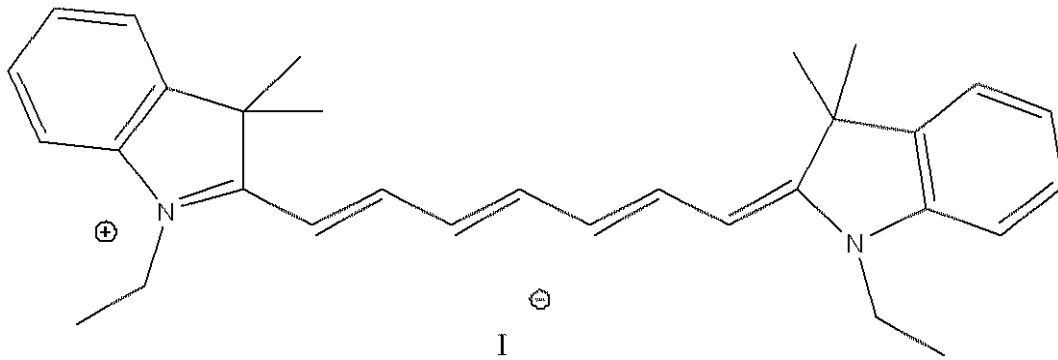
【請求項4】

前記疎水性色素が、1,1',3,3,3',3'-ヘキサメチルインドトリカルボシアニン イオダイド(1,1',3,3,3',3'-Hexamethylindotricarbocyanine iodide) <下記化学式(A1)>、3H-インドリウム、1-エチル-2-[7-(1-エチル-1,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-2H-インドール-2-イリデン)-1,3,5-ヘプタトリエン-1-イル]-3,3-ジメチル-、イオダイド(3H-Indolium, 1-ethyl-2-[7-(1-ethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-2H-indol-2-ylidene)-1,3,5-heptatrien-1-yl]-3,3-dimethyl-, iodide) <下記化学式(A2)>、2-[2-[2-クロロ-3-[2-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチル-2H-ベンゾ[e]-インドール-2-イリデン)-エチリデン]-1-シクロヘキセン-1-イル]-エチニル]-1,1,3-トリメチル-1H-ベンゾ[e]インドリウムペルクロレート(2-[2-[2-Chloro-3-[2-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-2H-benzo[e]-indol-2-ylidene)-ethylidene]-1-cyclohexen-1-yl]-ethenyl]-1,1,3-trimethyl-1H-benzo[e]indolium perchlorate) <下記化学式(A3)>、1,1',3,3,3',3'-ヘキサメチルインドトリカルボシアニン ペルクロレート(1,1',3,3,3',3'-Hexamethylindotricarbocyanine perchlorate) <下記化学式(C1)>、又は1,1',3,3,3',3'-ヘキサメチル-4,4',5,5'-ジベンゾ-2,2'-インドトリカルボシアニン ペルクロレート(1,1',3,3,3',3'-Hexamethyl-4,4',5,5'-dibenzo-2,2'-indotricarbocyanine perchlorate) <下記化学式(C2)>であることを特徴とする請求項1に記載の粒子。

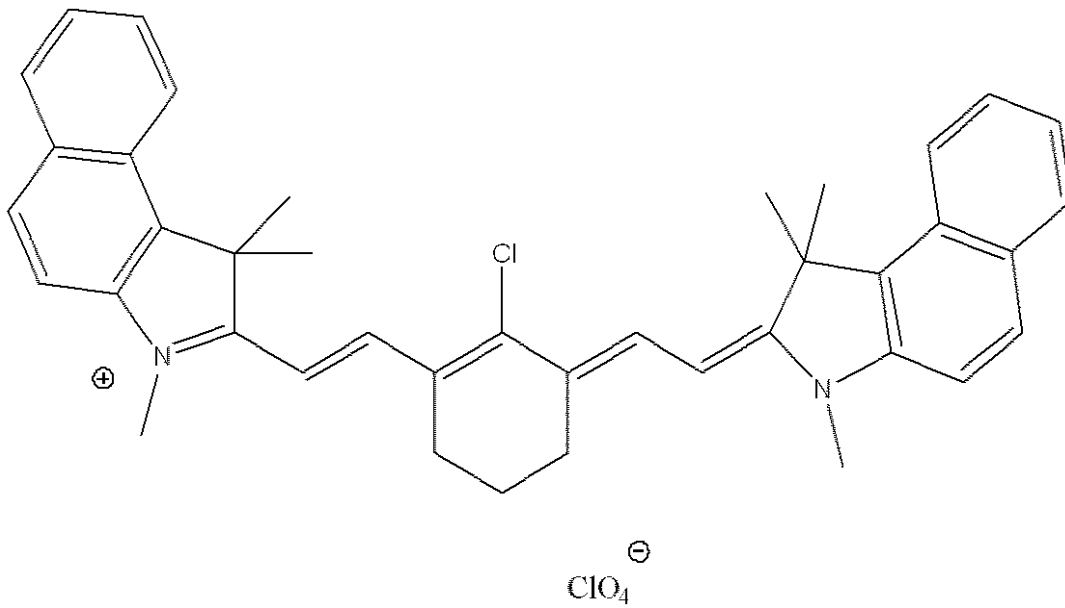
【化 7】
化学式(A1)



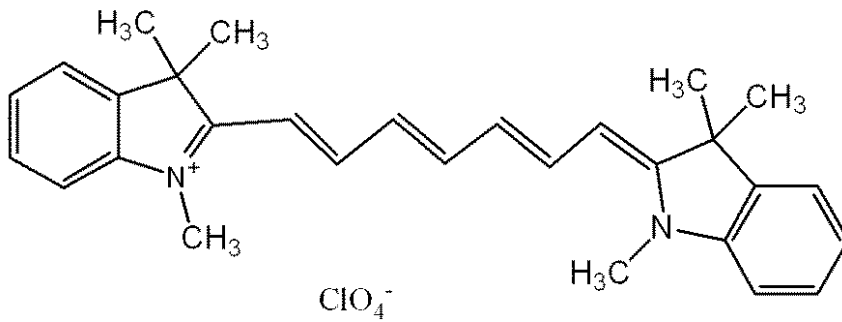
【化 8】
化学式(A2)



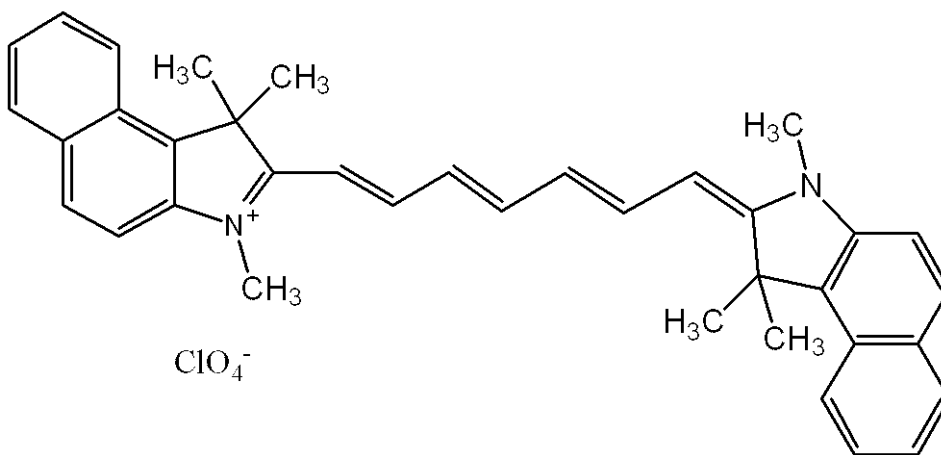
【化 9】
化学式(A3)



【化 1 0】
化学式 C 1



【化 1 1】
化学式 C 2



【請求項 5】

前記ポリオキシエチレンソルビタン系脂肪酸エステルが、Tween（登録商標）20、Tween（登録商標）40、Tween（登録商標）60、Tween（登録商標）80及びTween（登録商標）85のいずれかであることを特徴とする請求項1乃至4のいずれか一項に記載の粒子。

【請求項 6】

請求項1乃至5のいずれか一項に記載の粒子と分散媒とを有することを特徴とする造影剤。

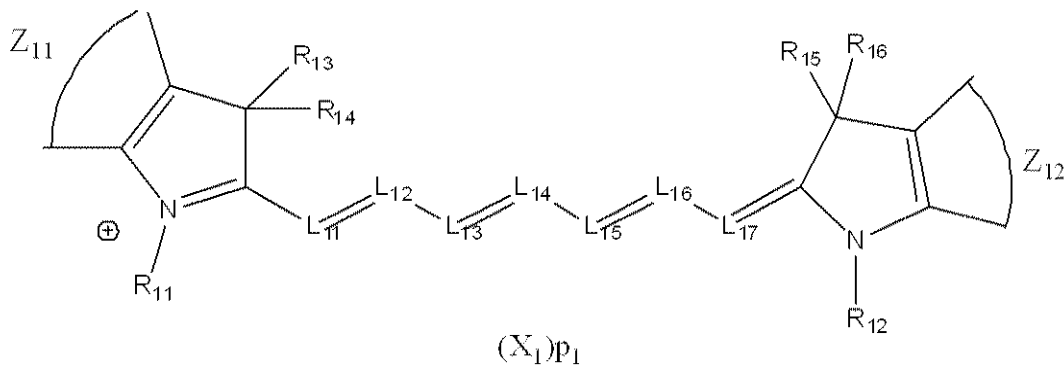
【請求項 7】

超音響イメージングに用いられる、請求項6に記載の造影剤。

【請求項 8】

シアニン骨格を有する疎水性色素と、前記疎水性色素を内包するマトリクス材とを有する粒子であって、前記疎水性色素が下記化学式（1）で示され、前記粒子の粒径が1 nm以上200 nm以下であることを特徴とする粒子。

【化 1 2】
化学式(1)



(上記化学式(1)中、L₁₁、L₁₂、L₁₃、L₁₄、L₁₅、L₁₆、L₁₇は各々が同一でも異なってもよく、CH又はCR₁₇を表し；

R₁₇は、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及び炭素数 1 ~ 18 のアルキル基からなる群から選択される官能基であるか又は、R₁₇は、別のL₁₁、L₁₂、L₁₃、L₁₄、L₁₅、L₁₆、L₁₇に結合して存在するアルキル基と共に、4員環 ~ 6員環を形成していてもよく；

R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆は各々が同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し；

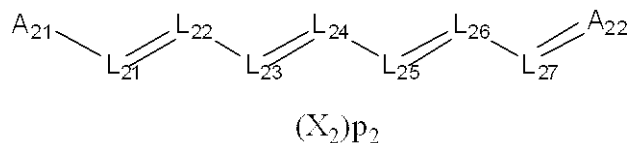
Z₁₁、Z₁₂は同一でも異なってもよく、複素 5員環に結合して 5員又は 6員の縮合環を形成するのに必要な構造を表し、この縮合環は、さらにハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基から選択される一又は複数の置換基又は縮合環を有していてもよく；

X₁は分子の電荷を中和に必要な対イオンを表す。p₁は分子全体の電荷を中和に必要なX₁の数を表す)

【請求項 9】

前記疎水性色素が下記化学式(2)で示されることを特徴とする請求項 8 に記載の粒子。

【化 1 3】
化学式(2)



(上記化学式(2)中、L₂₁、L₂₂、L₂₃、L₂₄、L₂₅、L₂₆、L₂₇は各々が同一でも異なってもよく、CH又はCR₂₇を表し；

R₂₇は、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及び炭素数 1 ~ 18 のアルキル基からなる群から選択される官能基であり；

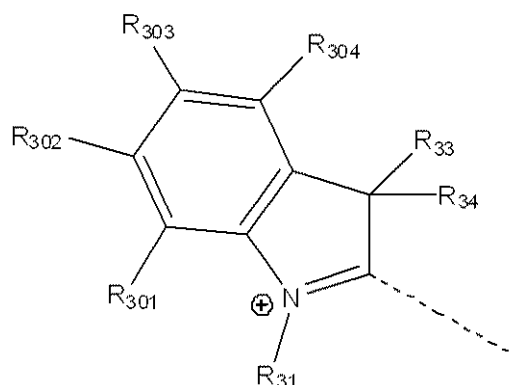
R₂₇は、別のL₂₁、L₂₂、L₂₃、L₂₄、L₂₅、L₂₆、L₂₇に結合して存在するアルキル基と共に、4員環 ~ 6員環を形成してもよく；

X₂は分子の電荷を中和に必要な対イオンを表し、p₂は分子全体の電荷を中和に必要なX₂の数を表し；

A₂₁は、下記化学式(3)及び下記化学式(4)で示される構造のいずれかを表し；A₂₂は、下記化学式(5)及び下記化学式(6)で示される構造のいずれかを表す)

【化 1 4】

化学式(3)

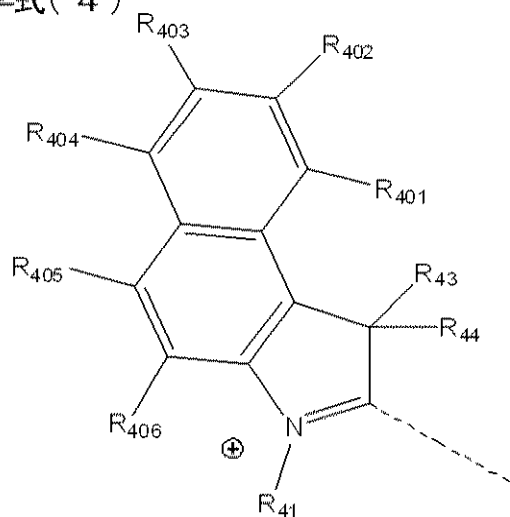


(上記化学式(3)中、 R_{31} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{301} 、 R_{302} 、 R_{303} 、 R_{304} は各々が同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1～18のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1～18のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し；

点線は、 L_{21} に結合する部分を表す)

【化 1 5】

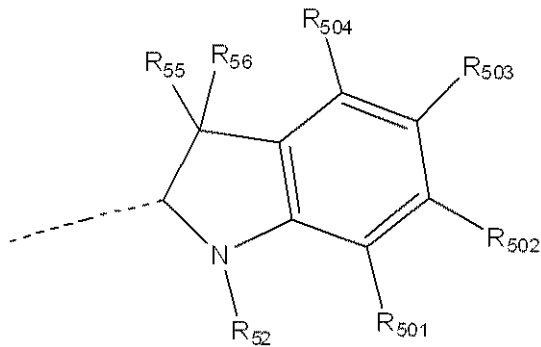
化学式(4)



(上記化学式(4)中、 R_{41} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{401} 、 R_{402} 、 R_{403} 、 R_{404} 、 R_{405} 、 R_{406} は各々が同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1～18のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1～18のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し、

点線は、 L_{21} に結合する部分を表す)

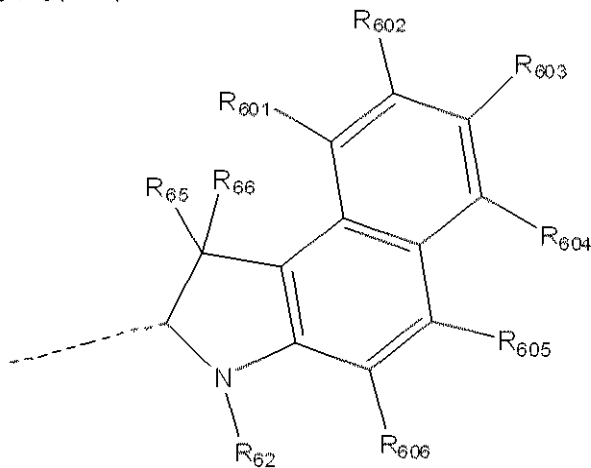
【化 1 6】
化学式(5)



(上記化学式(5)中、 R_{52} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{501} 、 R_{502} 、 R_{503} 、 R_{504} は各々が同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1~18のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1~18のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し、

点線は、 L_{27} に結合する部分を表す)

【化 1 7】
化学式(6)



(上記化学式(6)中、 R_{62} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{601} 、 R_{602} 、 R_{603} 、 R_{604} 、 R_{605} 、 R_{606} は各々が同一でも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1~18のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数1~18のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し、

点線は、 L_{27} に結合する部分を表す)

【請求項10】

前記疎水性色素のRf値が0.09以上、0.50以下であることを特徴とする請求項8に記載の粒子。

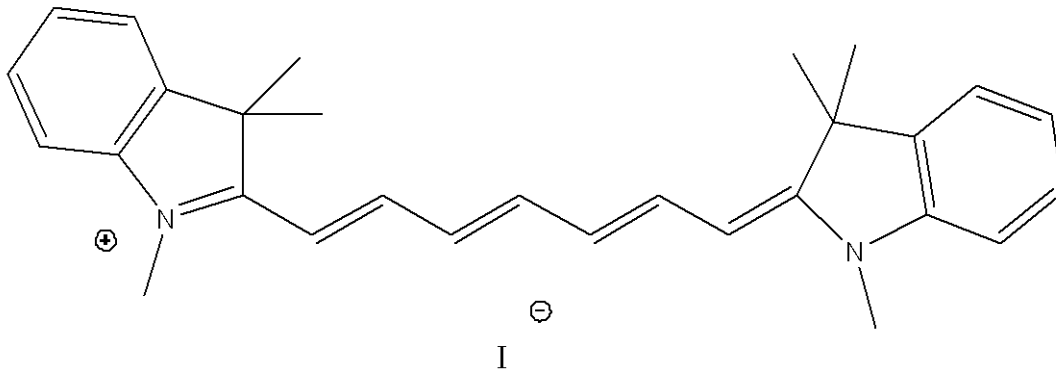
【請求項11】

前記疎水性色素が、1, 1', 3, 3, 3', 3'-ヘキサメチルインドトリカルボシアニン イオダイド(1, 1', 3, 3, 3', 3'-Hexamethylindotricarbocyanine iodide) <下記化学式(A1)>、3H-インドリウム、1-エチル-2-[7-(1-エチル-1, 3-ジヒドロ-3, 3-ジメチル-2H-インドール-2-イリデン)-1, 3, 5-ヘプタトリエン-1-イル]-3, 3-ジメチル-、イオダイド(3H-Indolium, 1-ethyl-2-[7-(1-ethyl-1, 3-dihydro-3, 3-dimethyl-2H-i

ndol-2-ylidene)-1,3,5-heptatrien-1-yl]-3,3-dimethyl-, iodide) <下記化学式(A2)>、2-[2-[2-クロロ-3-[2-(1,3-ジヒドロ-1,1,3-トリメチル-2H-ベンゾ[e]-インドール-2-イリデン)-エチリデン]-1-シクロヘキセン-1-イル]-エチニル]-1,1,3-トリメチル-1H-ベンゾ[e]インドリウムペルクロレート(2-[2-[2-Chloro-3-[2-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-2H-benzo[e]-indol-2-ylidene)-ethylidene]-1-cyclohexen-1-yl]-ethenyl]-1,1,3-trimethyl-1H-benzoliumperchlorate) <下記化学式(A3)>、1,1',3,3,3',3'-ヘキサメチルインドトリカルボシアニン ペルクロレート(1,1',3,3,3',3'-Hexamethylindotricarbocyanine perchlorate) <下記化学式(C1)>、又は1,1',3,3,3',3'-ヘキサメチル-4,4',5,5'-ジベンゾ-2,2'-インドトリカルボシアニン ペルクロレート(1,1',3,3,3',3'-Hexamethyl-4,4',5,5'-dibenzo-2,2'-indotricarbocyanine perchlorate) <下記化学式(C2)>であることを特徴とする請求項8に記載の粒子。

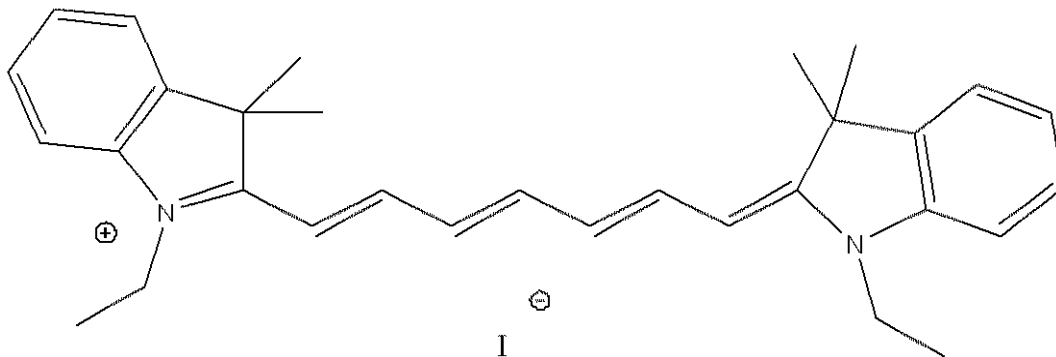
【化18】

化学式(A1)

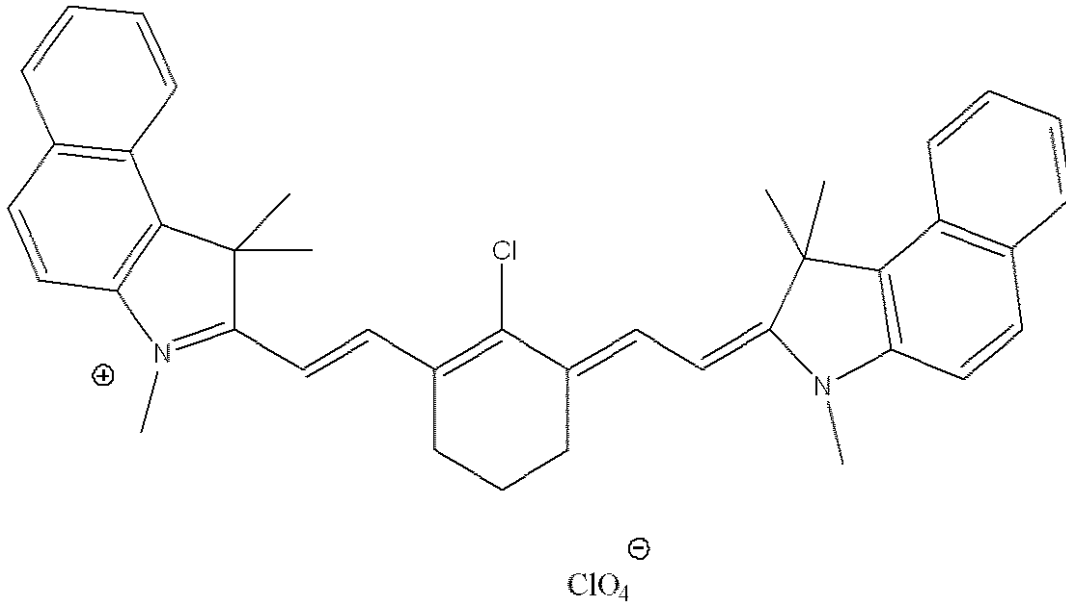


【化19】

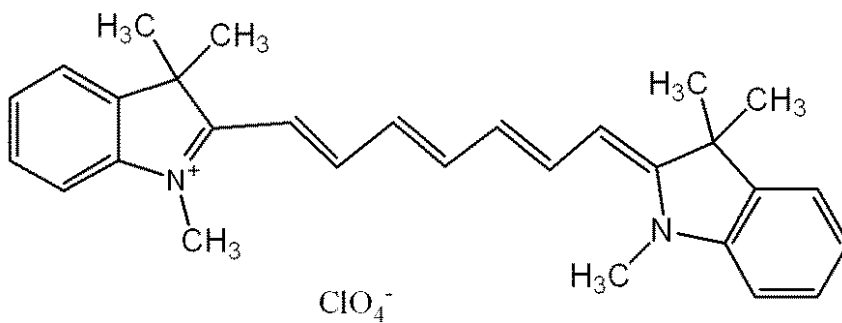
化学式(A2)



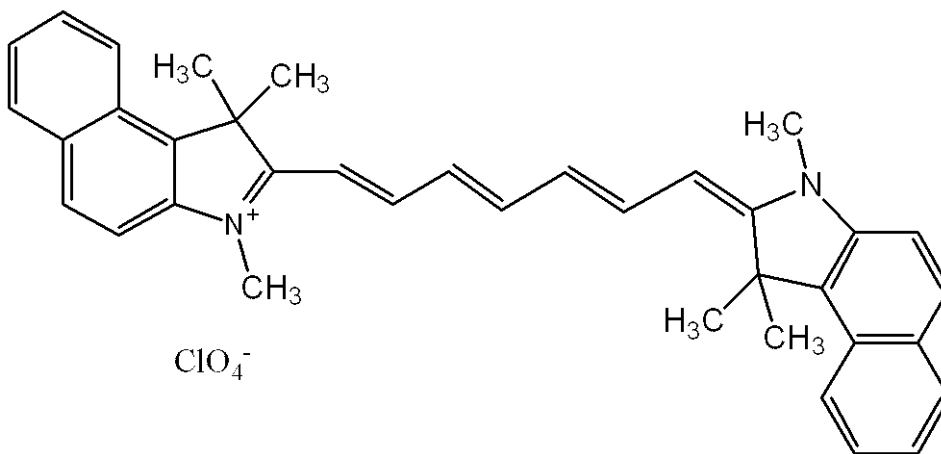
【化 2 0】
化学式(A3)



【化 2 1】
化学式C1



【化 2 2】
化学式C2



【請求項 1 2】

前記マトリックス材が疎水性のポリマーからなることを特徴とする請求項 8 に記載の粒子。

【請求項 1 3】

前記疎水性のポリマーがポリ乳酸（PLA）及びポリ乳酸-グリコール酸共重合体（PLGA）のいずれか一方であることを特徴とする請求項12に記載の粒子。

【請求項14】

請求項8乃至13のいずれか一項に記載の粒子と分散媒とを有することを特徴とする造影剤。

【請求項15】

超音波イメージングに用いられる、請求項14に記載の造影剤。