

【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 23 年 3 月 3 日 (2011.3.3)

【公表番号】特表 2010-518070 (P2010-518070A)

【公表日】平成 22 年 5 月 27 日 (2010.5.27)

【年通号数】公開・登録公報 2010-021

【出願番号】特願 2009-548769 (P2009-548769)

【国際特許分類】

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 B 5/055 (2006.01)

A 6 1 K 9/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 49/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 49/00 Z N M C

A 6 1 B 5/05 3 8 3

A 6 1 K 9/16

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 K 49/04 A

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/10

【手続補正書】

【提出日】平成 23 年 1 月 11 日 (2011.1.11)

【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】

好ましくは M R I により、生体物質を可視化するためのナノ粒子の個体群であって、
前記ナノ粒子のそれぞれが、a) コア粒子としてのガドリニウム (+ I I I) の金属酸化物
および b) 前記コア粒子の表面を被覆するコートを含み、前記コートが、親水性であっ
て、前記コア粒子の表面に隣接して位置するシラン層を含み、2 個以上の異なったシラン
基を含むが、そのそれぞれが有機基 R とシラン - シロキサン結合 - O - S i - C - を含み
、

a) 前記有機基 R が、炭素ならびに酸素、窒素、硫黄、及びリンからなる群から選択さ
れるヘテロ原子から選択される原子を多くとも 3 5 個有する親水性有機基 R ' および疎水
性スパーサー B を含み、

b) O が、前記金属酸化物の表面金属イオンに直接結合している酸素原子であり、

c) C が、炭素原子であって、疎水性スパーサー B の一部でもあり、

d) 前記親水性コート中の前記ヘテロ原子の数と炭素原子の数との間の比率が、疎水性
スパーサーからの寄与が含まれない場合に、0 . 2 である、ナノ粒子の個体群。

【請求項 2】

前記コア粒子が、20 nm、好ましくは 10 nm、たとえば 8 nm、かつ 0 .

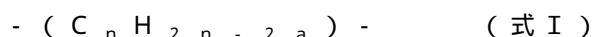
5 nm、たとえば 1 nm の平均幾何学的直径を有し、および / または前記ナノ粒子（コーティングされたコア粒子）が、20 nm、好ましくは 10 nm、たとえば 6 nm、かつ 0.5 nm、たとえば 1 nm の平均流体力学的直径を有し、および / または前記コートが、10 nm、たとえば 5 nm または 1 nm または 0.7 nm の厚みを有し、典型的な下限が 0.1 nm または 0.5 nm であり、および / または前記コートが、単分子層の範囲に入る厚みを有する、請求項 1 に記載のナノ粒子の個体群。

【請求項 3】

前記コート中のケイ素と、前記コア粒子中の金属イオンとの間のモル比が、酸素を介して前記コア粒子の表面中の金属イオンに直接結合しているケイ素と、前記コア粒子中の金属イオンとの間のモル比の最大値の 50 %、たとえば 80 % または 90 %、かつ典型的には 100 %、たとえば 250 % または 150 % であり、および / または酸素を介して前記コア粒子の表面中の金属イオンに直接結合しているケイ素と、前記コア粒子中の金属イオンとの間のモル比が、この比率の最大値の 50 %、たとえば 80 % または 90 %、かつ 100 % であり、および / または前記コート中のケイ素と、たとえば、酸素を介して前記コア粒子の表面金属イオンに直接結合されているケイ素に直接結合されている炭素（シラン炭素）との間のモル比が、1、かつ典型的には 5、たとえば 2.5 または 1.5、好ましくは 1.25 または 1.1 である、請求項 1 または 2 に記載のナノ粒子の個体群。

【請求項 4】

前記疎水性スパーサー B が、



[式中、1 個、2 個またはそれ以上の水素が、C₁₋₁₀ アルキル基または C₁₋₁₀ アルキレン基でそれぞれ置換され、n が 1 ~ 15 の整数、好ましくは 1、2、3、4 もしくは 5 の整数であり、a が 0、1、2、3、などの整数であるが、ただし a ≤ n である] を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のナノ粒子の個体群。

【請求項 5】

前記 2 個以上のシラン基中の親水性有機基 R' が、炭素鎖を含み、前記炭素鎖は、1 つ、2 つまたはそれ以上の位置で、

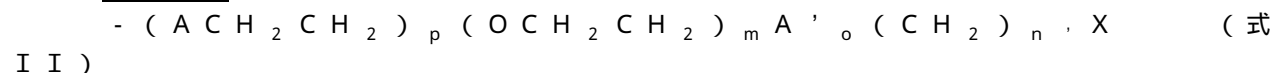
a) O、N、および S から選択されるヘテロ原子を含む少なくとも 2 価の官能基によって中断され、および / または

b) (i) ヒドロキシルまたは場合によってはヒドロキシもしくはアミノで置換された C₁₋₁₀ アルコキシで置換されているか、場合によってはヒドロキシで置換された C₁₋₁₀ アルキルで場合によっては置換され、(ii) 前記親水性有機基中に存在しているのと同じ構造要素から選択される構造要素を含む分岐基を有する前記炭素鎖の分岐点である、炭素を含む、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のナノ粒子の個体群。

【請求項 6】

前記 2 個以上のシラン基の少なくとも一つの中の前記親水性有機基 R' が、次式



[式中、a) n' は、0 ~ 15、好ましくは 1 ~ 5 の整数であり、

b) m は、0 ~ 10、好ましくは 2 ~ 5 の整数であり、

c) o および p は、等しくても異なってもよい 0 または 1 の整数であるが、ただし、m が 0 の場合には、それらの内の一つが 0 であるのが好ましく、

d) A および A' は、ヘテロ原子含有 2 官能性基であるが、前記ヘテロ原子は、酸素、窒素および硫黄から選択され、前記 2 官能性基は好ましくはエーテル、チオエーテルまたはアミノであり、

e) X は、カルボキシレートアルキルエステル、ホスホネートアルキルエステル（モノまたはジアルキルを含む）、スルホネートアルキルエステル、N-アルキルアミド（モノまたはジアルキルを含む）、N-アルキルホスホン酸アミド（モノまたはジアルキルを含む）

)、N-アルキルスルホンアミド、アルキルエーテル、およびそれらに対応する加水分解された形から選択される。]に従う基から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載のナノ粒子の個体群。

【請求項7】

基Xは、 $-COOR_1$ 、 $-PO(OR_1)(OR_1)$ 、 $-SO_2(OR_1)$ 、 $-CO(NR_1R_1)$ 、 $R_1CO(NR_1)$ 、 $-PO(NR_1R_1)$ 、 $R_1PO(NR_1)$ 、 $-SO_2(NR_1R_1)$ 、 $R_1SO_2(NR_1)$ 、および $-OR_1$ からなる群から選択され、 R_1 および R_1 は、水素、ならびに場合によっては1個または複数のヒドロキシルおよび/またはアミノ基を担持し、および/または、1つまたは複数の位置で酸素、窒素、硫黄、またはリンから選択されるヘテロ原子が挿入されることによって中断されている炭素鎖を含む、直鎖状、分岐状または環状の C_{1-10} アルキルから独立して選択される種々のXである、請求項6に記載のナノ粒子の個体群。

【請求項8】

R' は、

a) $-CH_2CH_2COOCH_3$ および/または $-CH_2CH_2COOCH_2CH_3$ の単独または $-CH_2CH_2COOH$ との組合せ、

b) $-CH_2CH_2PO(OCH_2CH_3)_2$ および/または $-CH_2CH_2PO(OH)_2$ の単独または $-CH_2CH_2PO(OH)_2$ との組合せ、

c) $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_nOH$ (n は1～5の整数である) および/または $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_nOCH_3$ (n は1～5の整数である) の単独または $-CH_2CH_2COOH$ および/もしくは $-CH_2CH_2PO(OH)_2$ および/もしくは $-CH_2CH_2SO_3H$ との組合せ、

d) $-CH_2CH_2CH_2NHCONHR_1$ (R_1 は、水素、ならびに場合によっては1個または複数のヒドロキシルおよび/またはアミノ基を担持し、および/または、1つまたは複数の位置で酸素、窒素、硫黄、またはリンから選択されるヘテロ原子が挿入されることによって中断されている炭素鎖を含む、直鎖状、分岐状または環状の C_{1-10} アルキルから独立して選択される)

から選択される、請求項5に記載のナノ粒子の個体群。

【請求項9】

前記2個以上のシラン基の少なくとも一つの中の前記親水性有機基 R' が分岐状であって、たとえば、式IIにおける1個または複数の水素が、それぞれ互いに独立して、1つまたは複数の位置(1つ、2つ、またはそれ以上の分岐点)で、式IIに従う基で置換されている、請求項1～8のいずれか一項に記載のナノ粒子の個体群。

【請求項10】

前記コーティングされたナノ粒子および/または前記コア粒子が単分散系である、請求項1～9のいずれか一項に記載のナノ粒子の個体群。

【請求項11】

可視化が、

(i) コーティングされたナノ粒子の個体群を前記生体物質と接触させるステップ、および

(ii) 画像を記録するステップ、

を含む、請求項1～10のいずれか一項に記載のナノ粒子の個体群。

【請求項12】

常磁性ガドリニウム($+III$)酸化物を含むコア粒子の個体群をコーティングする方法であって、前記方法が、

(i) 前記コア粒子の個体群を準備するステップ、

(ii) 前記コア粒子を、2種、3種またはそれ以上の異なったシラン反応剤と接触させるステップであって、前記シラン反応剤のそれぞれが、

a) 前記シラン反応剤のケイ素を含む反応性基、および

b) 有機基であって、

- b 1) 前記異なったシラン反応剤とは異なる、
- b 2) 最終的なコートの一部である (R 基に等しい)、または
- b 3) そのような部分に変換可能である (R 基に変換可能である)、

有機基を含み、

前記接触ステップが、前記シラン反応剤のそれぞれの有機基が、 $-O-Si-C-$ 結合によって、前記コア粒子の表面に直接結合できるような条件下で起こり、そして、(i i i) (b 3) に従う場合においては、前記有機基を前記コートの一部に (= 前記コートの R 基に) 変換させるステップ、を含む方法。

【請求項 1 3】

典型的には生体内映像化、たとえば M R I、X 線、P E T、C T および蛍光映像化、好ましくは M R I および X 線における造影剤として使用するための、生体物質を可視化することを目的とする組成物であって、前記組成物が、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項において定義されるナノ粒子の個体群を含む、組成物。

【請求項 1 4】

前記ナノ粒子が、生理学的に許容される水性液体相の中に、前記金属酸化物の遷移金属イオンの濃度が、 500 mM 、好ましくは 1 M となるように分散され、前記金属イオンが、ガドリニウム (+ I I I) である、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記液体相が、前記組成物が投与される対象の前記有機体の血液と等浸透圧である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記コア粒子が、連続流通プロセスによって製造された、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記コア粒子が、窒素雰囲気下で製造された、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記ナノ粒子が、 1 ヶ月、たとえば 1 年にわたって、水性溶液中で安定である、請求項 1 3 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

生体物質の可視化のための医薬組成物の製造における、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のナノ粒子の個体群の使用。

【請求項 2 0】

前記生体物質の可視化は、M R I、X 線、P E T、C T および蛍光映像化によってなされる、請求項 1 9 に記載の使用。