

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

WO2016/152954

発行日 平成30年1月18日 (2018. 1. 18)

(43) 国際公開日 平成28年9月29日 (2016. 9. 29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO9B 67/44 (2006.01)	CO9B 67/44	C 2GO43
CO9B 67/00 (2006.01)	CO9B 67/00	C SPL 4H006
CO9K 11/06 (2006.01)	CO9K 11/06	
CO7C 309/43 (2006.01)	CO7C 309/43	
GO1N 21/64 (2006.01)	GO1N 21/64	Z

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

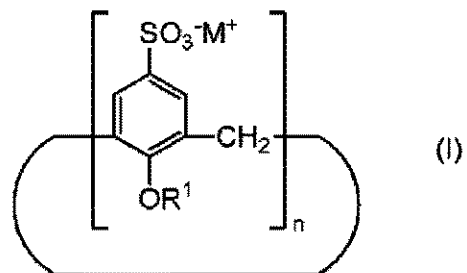
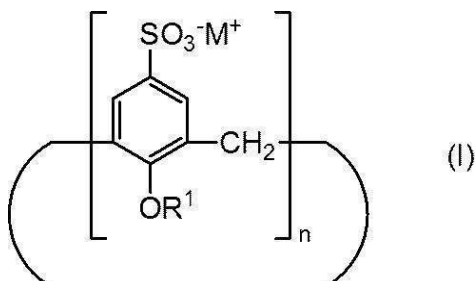
出願番号	特願2017-508409 (P2017-508409)	(71) 出願人	503359821 国立研究開発法人理化学研究所 埼玉県和光市広沢2番1号
(21) 国際出願番号	PCT/JP2016/059296	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(22) 国際出願日	平成28年3月24日 (2016. 3. 24)	(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(31) 優先権主張番号	特願2015-63326 (P2015-63326)	(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宜
(32) 優先日	平成27年3月25日 (2015. 3. 25)	(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100163658 弁理士 小池 順造
		(74) 代理人	100174296 弁理士 當麻 博文

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カリックスアレーン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、近赤外有機色素および式 (I) 表されるカリックスアレーン誘導体を含む組成物を提供する (式 (I) 中、n は、4 ~ 8 の整数を示し、n 個の R¹ は、それぞれ独立に、C₄₋₁₂アルキル基を示し、M⁺ は、1 価のカチオンを示す。)。

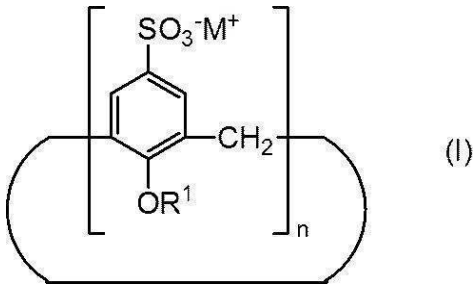


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

近赤外有機色素、および
式 (I) :

【化 1】



(式 (I) 中、

n は、4 ~ 8 の整数を示し、

n 個の R^1 は、それぞれ独立に、 C_{4-12} アルキル基を示し、

M^+ は、1 価のカチオンを示す。)

で表されるカリックスアレーン誘導体
を含有する組成物。

【請求項 2】

M^+ が、アルカリ金属イオンである請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 3】

M^+ が、ナトリウムイオンである請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

n が 4 であり、4 個の R^1 が、それぞれ独立に、 C_{4-11} アルキル基である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

n が 6 であり、6 個の R^1 が、それぞれ独立に、 C_{4-12} アルキル基である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

n が 8 であり、8 個の R^1 が、それぞれ独立に、 C_5 アルキル基である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 7】

近赤外有機色素が、インドシアニングリーン、ローダミン 800、オキサジン 750、IR 780、IR 813 および IR 1048 からなる群から選ばれる少なくとも一つである請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

近赤外有機色素が、抗体と結合したものである請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

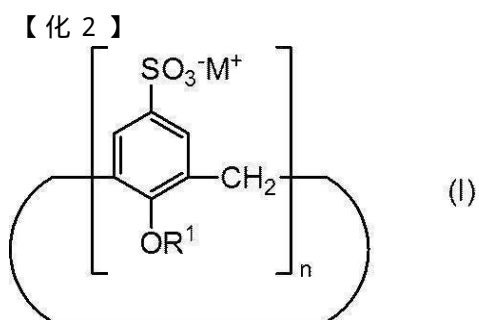
【請求項 9】

式 (I) で表されるカリックスアレーン誘導体の量が、近赤外有機色素 1 モルに対して、10 ~ 10,000 モルである請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 10】

式 (I) :



(式 (I) 中、

n は、4 ~ 8 の整数を示し、

n 個の R^1 は、それぞれ独立に、 C_{4-12} アルキル基を示し、

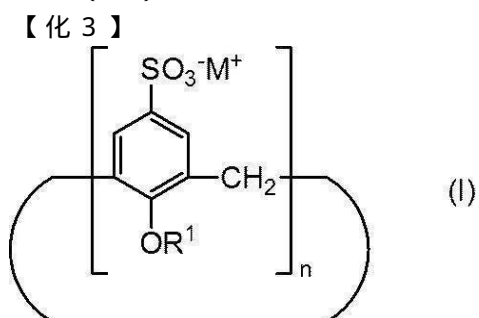
M^+ は、1 価のカチオンを示す。)

で表されるカリックスアレーン誘導体を含む、水中における近赤外有機色素の発光強度増強剤。

10

【請求項 1 1】

式 (I) :



(式 (I) 中、

n は、4 ~ 8 の整数を示し、

n 個の R^1 は、それぞれ独立に、 C_{4-12} アルキル基を示し、

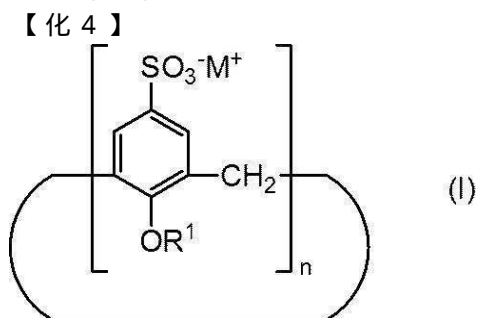
M^+ は、1 価のカチオンを示す。)

で表されるカリックスアレーン誘導体を含む、水中における近赤外有機色素の安定化剤。

30

【請求項 1 2】

式 (I) :



(式 (I) 中、

n は、4 ~ 8 の整数を示し、

n 個の R^1 は、それぞれ独立に、 C_{4-12} アルキル基を示し、

M^+ は、1 価のカチオンを示す。)

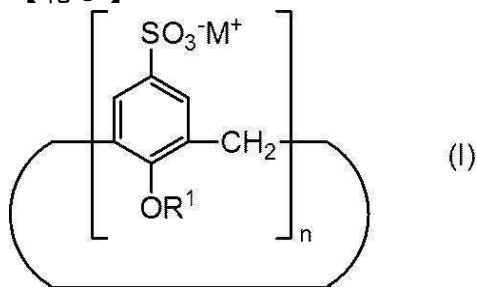
で表されるカリックスアレーン誘導体を使用して水中における近赤外有機色素の発光強度を向上させる方法。

【請求項 1 3】

50

式 (I) :

【化 5】



(式 (I) 中、

n は、4 ~ 8 の整数を示し、

n 個の R^1 は、それぞれ独立に、 C_{4-12} アルキル基を示し、

M^+ は、1 価のカチオンを示す。)

で表されるカリックスアレーン誘導体を使用して水中における近赤外有機色素の安定性を向上させる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、水中における近赤外有機色素の発光強度および安定性を向上させるために有用なカリックスアレーン誘導体に関する。

20

【背景技術】

【0002】

生体を非侵襲でイメージングする方法として、X線CT、MRI、PETが一般的であるが、近年、簡便且つ高感度な非侵襲イメージング法として近赤外蛍光イメージングが注目されている。近赤外領域の光(700~1,500nm)は生体透過性に優れているため、近赤外蛍光イメージングは、血管撮像等の外科手術ナビゲーションツールとして、臨床応用が進みつつある。

【0003】

近赤外蛍光イメージングでは、インドシアニングリーン(ICG)等の近赤外有機色素が蛍光プローブとして用いられる。しかし、近赤外有機色素は共役系が長く、その疎水性が高いため、水への溶解性(安定性)が低く、且つ有機溶媒中での発光強度に比べて水中での発光強度が低下する傾向がある。

30

【0004】

上記のような近赤外有機色素の欠点を克服するため、様々な技術が提案されている。例えば、特許文献1には、ゼラチン誘導体およびインドシアニンググリーンを有する複合体が記載されている。また、特許文献2には、インドシアニンググリーンおよび正帯電部位を有する脂質を有する粒子が記載されている。また、特許文献3には、インドシアニンググリーン等の光吸収化合物に結合したリポソーム膜構成物質を含み、且つリポソーム内に薬剤を含むリポソーム複合体が記載されている。また、特許文献4には、PEG-アルキルブロックコポリマーおよび近赤外線蛍光色素を含むナノ粒子製剤が記載されている。また、特許文献5には、荷電された高分子電解質および反対に荷電された親水性の光学的蛍光剤の共凝集体を含む超微粒子マトリックスが記載されている。

40

【0005】

しかし、特許文献1~3に記載されているようなゼラチン誘導体、正帯電部位を有する脂質、リポソーム膜構成物質等は製造コストが高いという問題がある。また、特許文献4および5に記載されているようなナノ粒子製剤、超微粒子マトリックス等は、製造に手間がかかるという問題がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 特開 2 0 1 2 - 6 7 2 9 5 号公報

【 特許文献 2 】 国際公開 2 0 1 3 / 1 2 5 2 3 7 号

【 特許文献 3 】 国際公開 2 0 1 3 / 0 5 1 7 3 2 号

【 特許文献 4 】 特表 2 0 1 0 - 5 3 9 1 3 8 号公報

【 特許文献 5 】 特表 2 0 0 9 - 5 0 7 0 9 2 号公報

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

本発明の目的は、水中における近赤外有機色素の発光強度および安定性を向上させることにある。

10

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

本発明者が、上記目的を達成するために鋭意検討を重ねた結果、スルホナート基（ $-SO_3^-$ 基）および特定の炭素数のアルキル基を有するカリックスアレーン誘導体を用いれば、水中における近赤外有機色素の発光強度および安定性を向上させ得ることを見出した。この知見に基づく本発明は以下の通りである。

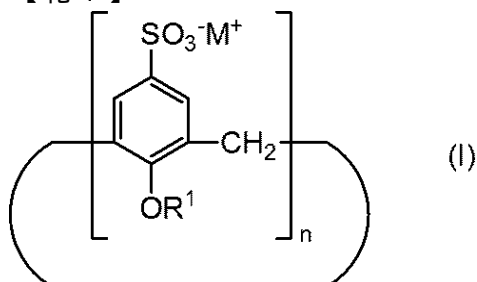
【 0 0 0 9 】

[1] 近赤外有機色素、および式 (I) :

20

【 0 0 1 0 】

【 化 1 】



【 0 0 1 1 】

(式 (I) 中、

n は、4 ~ 8 の整数を示し、

n 個の R^1 は、それぞれ独立に、 C_{4-12} アルキル基を示し、

M^+ は、1 価のカチオンを示す。)

で表されるカリックスアレーン誘導体含有する組成物。

[2] M^+ が、アルカリ金属イオンである前記 [1] に記載の組成物。

[3] M^+ が、ナトリウムイオンである前記 [1] に記載の組成物。

[4] n が 4 であり、4 個の R^1 が、それぞれ独立に、 C_{4-11} アルキル基である前記 [1] ~ [3] のいずれか一つに記載の組成物。

40

[5] n が 6 であり、6 個の R^1 が、それぞれ独立に、 C_{4-12} アルキル基である前記 [1] ~ [3] のいずれか一つに記載の組成物。

[6] n が 8 であり、8 個の R^1 が、それぞれ独立に、 C_5 アルキル基である前記 [1] ~ [3] のいずれか一つに記載の組成物。

[7] 近赤外有機色素が、インドシアニングリーン、ローダミン 8 0 0、オキサジン 7 5 0、IR 7 8 0、IR 8 1 3 および IR 1 0 4 8 からなる群から選ばれる少なくとも一つである前記 [1] ~ [6] のいずれか一つに記載の組成物。

[8] 近赤外有機色素が、抗体と結合したものである前記 [1] ~ [7] のいずれか一つに記載の組成物。

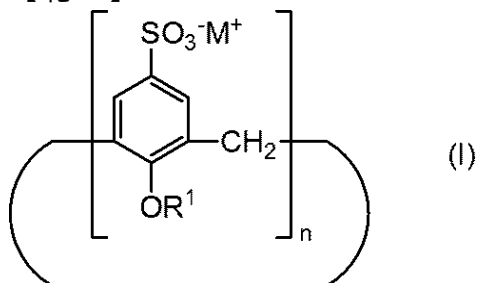
50

[9] 式 (I) で表されるカリックスアレーン誘導体の量が、近赤外有機色素 1 モルに対して、10 ~ 10,000 モルである前記 [1] ~ [8] のいずれか一つに記載の組成物。

[10] 式 (I) :

【 0012 】

【 化 2 】



【 0013 】

(式 (I) 中、

n は、4 ~ 8 の整数を示し、

n 個の R¹ は、それぞれ独立に、C₄₋₁₂アルキル基を示し、

M⁺ は、1価のカチオンを示す。)

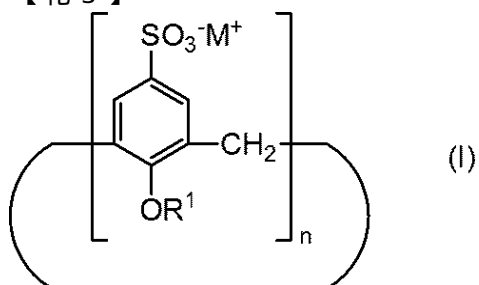
で表されるカリックスアレーン誘導体を含む、水中における近赤外有機色素の発光強度増強剤。

20

[11] 式 (I) :

【 0014 】

【 化 3 】



【 0015 】

(式 (I) 中、

n は、4 ~ 8 の整数を示し、

n 個の R¹ は、それぞれ独立に、C₄₋₁₂アルキル基を示し、

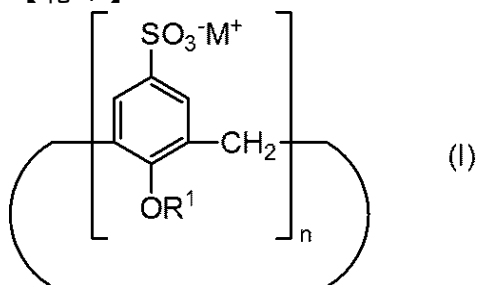
M⁺ は、1価のカチオンを示す。)

で表されるカリックスアレーン誘導体を含む、水中における近赤外有機色素の安定化剤。

[12] 式 (I) :

【 0016 】

【 化 4 】



40

【 0 0 1 7 】

(式 (I) 中、

n は、4 ~ 8 の整数を示し、

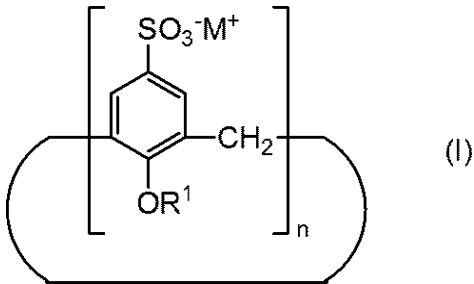
n 個の R¹ は、それぞれ独立に、C₄₋₁₂アルキル基を示し、M⁺ は、1 価のカチオンを示す。)

で表されるカリックスアレーン誘導体を使用して水中における近赤外有機色素の発光強度を向上させる方法。

[1 3] 式 (I) :

【 0 0 1 8 】

【化 5】



10

【 0 0 1 9 】

(式 (I) 中、

n は、4 ~ 8 の整数を示し、

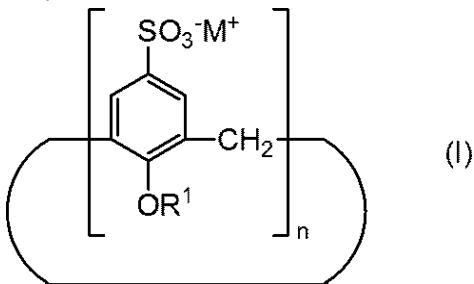
n 個の R¹ は、それぞれ独立に、C₄₋₁₂アルキル基を示し、M⁺ は、1 価のカチオンを示す。)

で表されるカリックスアレーン誘導体を使用して水中における近赤外有機色素の安定性を向上させる方法。

[1 4] 水中における近赤外有機色素の発光強度および安定性を向上させるために用いられる、式 (I) :

【 0 0 2 0 】

【化 6】



20

【 0 0 2 1 】

(式 (I) 中、

n は、4 ~ 8 の整数を示し、

n 個の R¹ は、それぞれ独立に、C₄₋₁₂アルキル基を示し、M⁺ は、1 価のカチオンを示す。)

で表されるカリックスアレーン誘導体。

【発明の効果】

【 0 0 2 2 】

本発明によれば、水中における近赤外有機色素の発光強度および安定性を向上させることができる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 3 】

【図 1】試験例 1 で測定したインドシアニングリーンのリン酸緩衝生理食塩水溶液の蛍光

40

50

スペクトルである。

【図 2】試験例 2 で測定したインドシアニンググリーンのリン酸緩衝生理食塩水溶液の蛍光スペクトルである。

【図 3】試験例 3 で測定したインドシアニンググリーンのリン酸緩衝生理食塩水溶液の蛍光スペクトルである。

【図 4】試験例 4 で測定したローダミン 800 のリン酸緩衝生理食塩水溶液の蛍光スペクトルである。

【図 5】試験例 5 で測定したオキサジン 750 のリン酸緩衝生理食塩水溶液の蛍光スペクトルである。

【図 6】試験例 6 で測定した I R 7 8 0 のリン酸緩衝生理食塩水溶液の蛍光スペクトルである。

【図 7】試験例 7 で測定した I R 8 1 3 のリン酸緩衝生理食塩水溶液の蛍光スペクトルである。

【図 8】試験例 8 で測定した測定した I R 1 0 4 8 のリン酸緩衝生理食塩水溶液の蛍光スペクトルである。

【図 9】試験例 9 で測定した、インドシアニンググリーンのリン酸緩衝生理食塩水溶液を調製してからの時間と蛍光強度との関係を示すグラフである。

【図 10】試験例 9 で測定した、調製してから 1 ヶ月後のインドシアニンググリーンのリン酸緩衝生理食塩水溶液の蛍光スペクトルである。

【図 11】試験例 10 で測定した、インドシアニンググリーン - 抗 H E R 2 抗体およびカリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を用いた乳がん細胞の近赤外蛍光イメージングの画像である。

【図 12】試験例 10 で測定した、インドシアニンググリーン - 抗 H E R 2 抗体を用いた乳がん細胞の近赤外蛍光イメージングの画像である。

【図 13】試験例 11 で測定した、インドシアニンググリーンおよびカリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を用いたマウス肝臓の近赤外蛍光イメージングの画像である。

【図 14】試験例 11 で測定した、インドシアニンググリーンを用いたマウス肝臓の近赤外蛍光イメージングの画像である。

【図 15】試験例 12 で測定した、インドシアニンググリーンおよびカリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を用いたマウスリンパ節の近赤外蛍光イメージングの画像である。

【図 16】試験例 12 で測定した、インドシアニンググリーンを用いたマウスリンパ節の近赤外蛍光イメージングの画像である。

【図 17】試験例 13 で測定した、インドシアニンググリーン - 抗 H E R 2 抗体およびカリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を用いた乳がん腫瘍の近赤外蛍光イメージングの画像である（(A) ~ (C) は、それぞれ、投与直後（0 時間）、投与 40 時間後、投与 69 時間後の画像である）。

【図 18】試験例 13 で測定した、インドシアニンググリーン - 抗 H E R 2 抗体およびカリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を用いた乳がん腫瘍の近赤外蛍光イメージングの画像である（(A) ~ (C) は、それぞれ、投与直後（0 時間）、投与 40 時間後、投与 69 時間後の画像である）。

【図 19】試験例 14 で測定した、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を添加した H e L a 細胞およびカリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を添加していない H e L a 細胞（コントロール）の細胞生存率を示すグラフである。

【図 20】試験例 15 で測定した、スルホン化カリックス [4] アレーンのナトリウム塩 S 4 のリン酸緩衝生理食塩水溶液中での粒径を示すグラフである。

【図 21】試験例 15 で測定した、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 のリン酸緩衝生理食塩水溶液中での粒径を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明は、水中における近赤外有機色素の蛍光強度および安定性を向上させるために、

10

20

30

40

50

上記式 (I) で表されるカリックスアレーン誘導体 (以下「カリックスアレーン誘導体 (I) 」と略称することがある。) を使用することを特徴とする。そのため本発明は、 (i) 近赤外有機色素およびカリックスアレーン誘導体 (I) を含有する組成物 ; (ii) カリックスアレーン誘導体 (I) を含有する、水中における近赤外有機色素の発光強度増強剤 ; (iii) カリックスアレーン誘導体 (I) を含有する、水中における近赤外有機色素の安定化剤 ; (iv) カリックスアレーン誘導体 (I) を使用して水中における近赤外有機色素の発光強度を向上させる方法 ; および (v) カリックスアレーン誘導体 (I) を使用して水中における近赤外有機色素の安定性を向上させる方法 ; を提供する。

【 0 0 2 5 】

本発明は、好ましくは、 (i) 近赤外有機色素およびカリックスアレーン誘導体 (I) を含有する組成物 ; (ii - iii) カリックスアレーン誘導体 (I) を含有する、水中における近赤外有機色素の発光強度および安定性の増強剤 ; および (iv - v) カリックスアレーン誘導体 (I) を使用して水中における近赤外有機色素の発光強度および安定性を向上させる方法 ; を提供する。

10

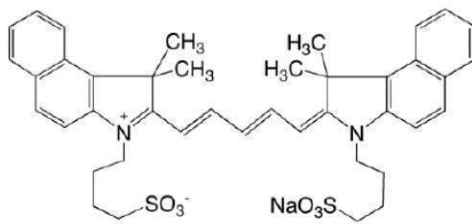
【 0 0 2 6 】

本発明において近赤外有機色素とは、光を吸収して、近赤外領域の光 (7 0 0 ~ 1 , 5 0 0 n m) を発光する有機化合物を意味する。近赤外有機色素としては、例えば、下記式で表されるインドシアニングリーン、ローダミン 8 0 0 、オキサジン 7 5 0 、 I R 7 8 0 、 I R 8 1 3 、 I R 1 0 4 8 等が挙げられる。これらの中でインドシアニンググリーンが好ましい。

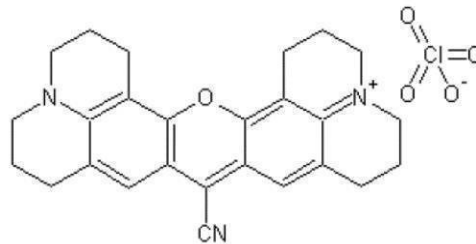
20

【 0 0 2 7 】

【 化 7 】



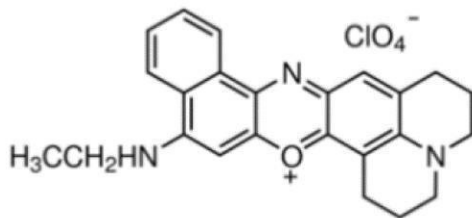
インドシアニンググリーン



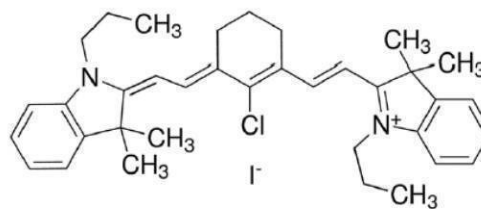
ローダミン800

【 0 0 2 8 】

【 化 8 】



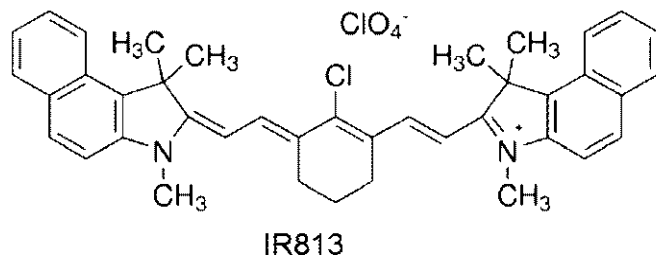
オキサジン750



IR780

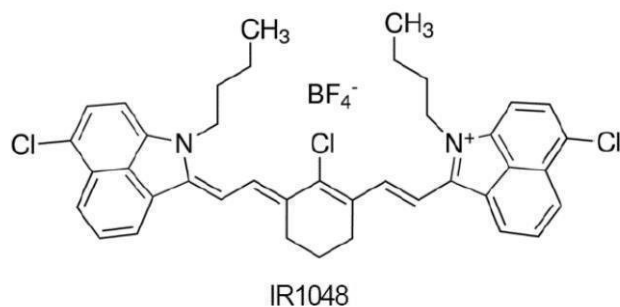
【 0 0 2 9 】

【化 9】



【 0 0 3 0】

【化 1 0】



【 0 0 3 1】

近赤外有機色素は、抗体と結合したものであってもよい。抗体としては、モノクローナル抗体が好ましい。モノクローナル抗体としては、ヒト化抗体、ヒト抗体が好ましい。ヒト化抗体としては、例えば、抗HER2抗体（例えば、ハーセプチン（登録商標））、抗VEGF抗体（ベバシズマブ）、抗IGF1R抗体（AMG479）、抗CD22抗体（エブラツズマブ）、抗EGFR抗体（マツズマブ）等が挙げられる。ヒト抗体としては、例えば、抗HGF抗体（AMG102）、抗IGF1R抗体（シクスシマブ）、抗IGF1R抗体（ダロツズマブ）、抗RANKL抗体（デノスマブ）、抗EGFR抗体（マニツズマブ）等が挙げられる。抗体と結合した近赤外有機色素は、公知の方法、例えば、BioconjugateChem., 2009, 20(11), p 2177. に記載の方法によって製造することができる。

30

近赤外有機色素と抗体との結合は、公知のリンカーを使用してもよい。そのため、上述の「抗体と結合した近赤外有機色素」には、リンカーを介して抗体と結合した近赤外有機色素が含まれる。

【 0 0 3 2】

本発明で使用するカリックスアレーン誘導体（I）は、ハロゲン化アルキルを用いて、スルホン化カリックス[n]アレーン（nは4～8の整数を示す）のフェノール性水酸基をアルキル化することによって製造することができる。ハロゲン化アルキルを用いるアルキル化は周知の合成法であり、当業者であれば、合成条件を適宜設定して容易に行うことができる。また、スルホン化カリックス[n]アレーンは市販されており、容易に入手することができる。このようにカリックスアレーン誘導体（I）は、従来技術で使用されている物（例えば、特許文献1で使用されているゼラチン誘導体等）に比べて大量合成が容易であり、安価に製造することができる。また、カリックスアレーン誘導体（I）は、下記試験例で示されるように、細胞毒性を有さないという利点を有する。

40

【 0 0 3 3】

下記試験例で示されるように、近赤外有機色素の水溶液にカリックスアレーン誘導体（I）の出発原料であるスルホン化カリックス[n]アレーンのナトリウム塩を添加すると、かえって発光強度が低下する。しかし、驚くべきことに、スルホン化カリックス[n]アレーンをアルキル化したカリックスアレーン誘導体（I）を近赤外有機色素の水溶液に添加すると、水中での近赤外有機色素の安定性および発光強度が顕著に向上する。

【 0 0 3 4】

50

カリックスアレーン誘導体 (I) は、親水性の $-SO_3^-$ 基および疎水性の基 R^1 (即ち、 C_{4-12} アルキル基) を有する両親媒性化合物であり、水中では、親水性の $-SO_3^-$ 基を外側にし、疎水性の C_{4-12} アルキル基を内側にしたミセルを形成すると考えられる。形成したカリックスアレーン誘導体 (I) のミセルの内側には疎水的な環境が形成され、この内側に近赤外有機色素が取り込まれることによって、近赤外有機色素の安定性および発光強度の向上が達成されると推定される。但し、本発明はこのような推定に限定されない。

【0035】

式 (I) 中の n は 4 ~ 8 の整数を示す。 n は、好ましくは 4、6 または 8 であり、より好ましくは 4 または 6 であり、さらに好ましくは 4 である。

10

【0036】

式 (I) 中の R^1 は C_{4-12} アルキル基を示す。 n 個の R^1 は、同じものでも、異なるものでもよく、好ましくは、同じものである。アルキル基は、直鎖状でも、分枝鎖状でもよく、好ましくは直鎖状である。 C_{4-12} アルキル基としては、例えば、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等が挙げられる。

【0037】

式 (I) 中の M^+ は、アルカリ金属イオン、アンモニウムイオン等の 1 価のカチオンを示す。 M^+ は、好ましくはアルカリ金属イオン、より好ましくはナトリウムイオンである。

20

【0038】

n が 4 であるカリックスアレーン誘導体 (I) において、4 個の R^1 は、それぞれ独立に、好ましくは C_{4-11} アルキル基、より好ましくは直鎖の C_{4-11} アルキル基、さらに好ましくは直鎖の C_{4-9} アルキル基である。前記 C_{4-11} アルキル基および C_{4-9} アルキル基の具体例としては、それぞれ、前記 C_{4-12} アルキル基の具体例の中で炭素数が 4 ~ 11 であるもの、および炭素数が 4 ~ 9 であるものが挙げられる。前記カリックスアレーン誘導体 (I) において、4 個の R^1 は同じものであることが好ましい。前記カリックスアレーン誘導体 (I) において、 M は、好ましくはアルカリ金属イオン、より好ましくはナトリウムイオンである。

30

【0039】

n が 6 であるカリックスアレーン誘導体 (I) において、6 個の R^1 は、それぞれ独立に、好ましくは C_{4-12} アルキル基、より好ましくは直鎖の C_{4-12} アルキル基、さらに好ましくは直鎖の C_{6-11} アルキル基である。前記 C_{4-11} アルキル基および C_{4-9} アルキル基の具体例としては、それぞれ、前記 C_{4-12} アルキル基の具体例の中で炭素数が 4 ~ 11 であるもの、および炭素数が 4 ~ 9 であるものが挙げられる。前記カリックスアレーン誘導体 (I) において、6 個の R^1 は同じものであることが好ましい。前記カリックスアレーン誘導体 (I) において、 M は、好ましくはアルカリ金属イオン、より好ましくはナトリウムイオンである。

40

【0040】

n が 8 であるカリックスアレーン誘導体 (I) において、8 個の R^1 は、それぞれ独立に、好ましくは C_5 アルキル基である。前記カリックスアレーン誘導体 (I) において、8 個の R^1 は、より好ましくは n -ペンチルである。前記カリックスアレーン誘導体 (I) において、 M は、好ましくはアルカリ金属イオン、より好ましくはナトリウムイオンである。

【0041】

水中における近赤外有機色素の安定化および発光強度の向上の観点から、カリックスアレーン誘導体 (I) の量は、近赤外有機色素 1 モルに対して、好ましくは 10 ~ 10,000 モル、より好ましくは 100 ~ 10,000 モル、さらに好ましくは 500 ~ 5,000

50

00モル、特に好ましくは1,000~3,000モルである。

【実施例】

【0042】

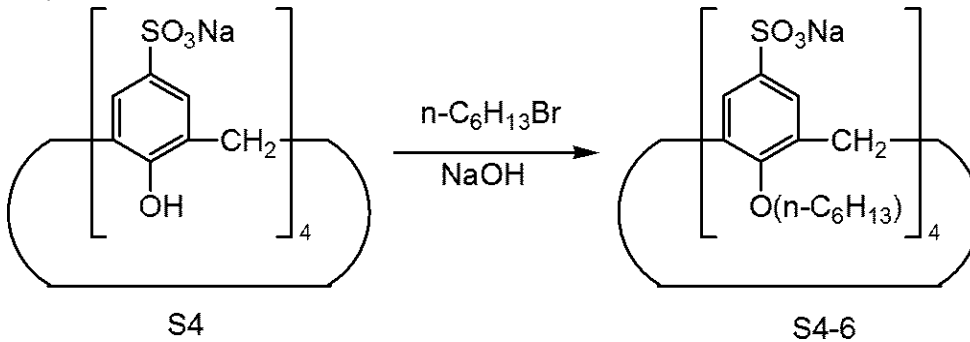
以下、製造例および試験例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の製造例および試験例によって制限を受けるものではなく、上記・下記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更を加えて実施することも勿論可能であり、それらはいずれも本発明の技術的範囲に包含される。

【0043】

製造例1：カリックスアレーン誘導体S4-6の製造

【0044】

【化11】



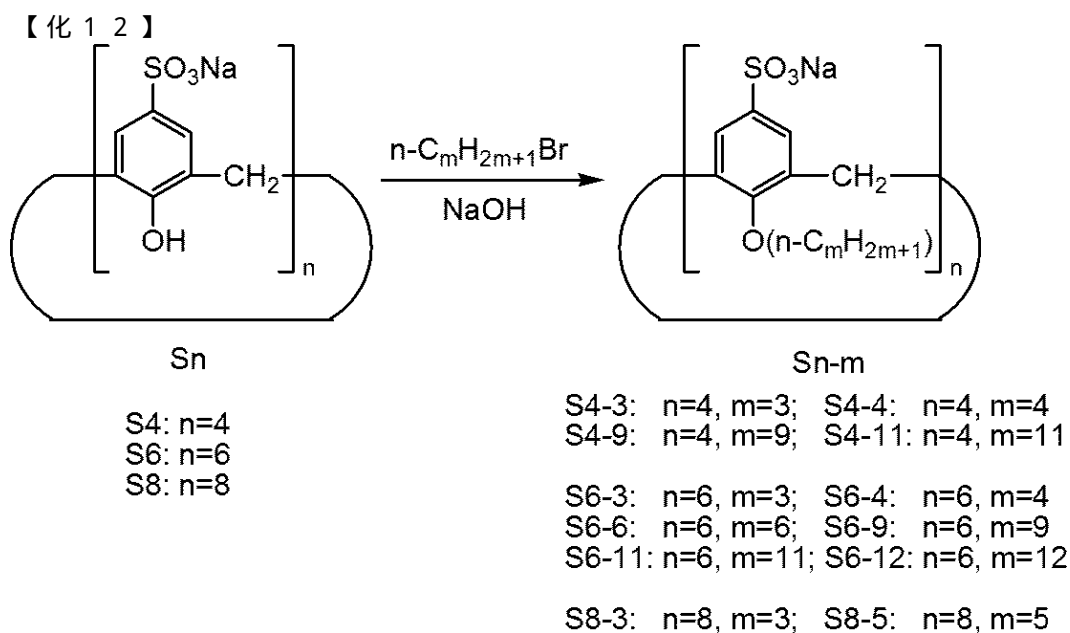
【0045】

50 mLの三角フラスコに、スルホン化カリックス[4]アレーン（即ち、テトラスルホ（テトラヒドロキシ）カリックス[4]アレーン、東京化成工業社製）1 gを秤り取り、蒸留水4 mLに溶かし、水酸化ナトリウム0.5 gを加えた。得られた溶液に、ジメチルスルホキシド20 mLを加え、攪拌した。得られた溶液に、臭化ヘキシル（ $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{Br}$ ）4 gを加え、50~60℃で24時間反応させた。反応終了後、ろ過し、ろ液にエタノールを加えて、生成物を沈殿させた。遠心分離機（15,000 g）により生成物を分離し、蒸留水10 mLに溶解させた。これに再びエタノールを加えて生成物を沈殿させた。この操作をさらに2回繰り返して、精製を行った。得られた精製物を真空乾燥して、上記式で表されるカリックスアレーン誘導体S4-6を得た。得られたS4-6を、乳鉢にて粉碎し、得られた粉末を保存した。

【0046】

製造例2：カリックスアレーン誘導体Sn-mの製造

【0047】



【 0 0 4 8 】

出発原料としてスルホン化カリックス[4]アレーン、スルホン化カリックス[6]アレーンまたはスルホン化カリックス[8]アレーン(即ち、テトラスルホ(テトラヒドロキシ)カリックス[4]アレーン、ヘキサスルホ(ヘキサヒドロキシ)カリックス[4]アレーン、またはオクタスルホ(オクタヒドロキシ)カリックス[8]アレーン)を使用し、製造例1と同様にして、上記式で表されるカリックスアレーン誘導体 $\text{S}_n\text{-m}$ を製造した(n および m は整数を示す。)。なお、前記 $\text{S}_n\text{-m}$ において、 n は、式(I)中の n (即ち、繰返し単位の数)に対応し、 m は、式(I)中の R^1 の炭素数に対応する。また、製造例1および2のいずれにおいても、直鎖の臭化アルキルを使用し、 R^1 として直鎖アルキル基を導入した。

20

【 0 0 4 9 】

試験例1:カリックスアレーン誘導体 $\text{S}_4\text{-m}$ によるインドシアニングリーン(ICG)の蛍光強度向上の観察

30

ICG(Sigma Aldrich社製)のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)溶液(色素濃度: $1\ \mu\text{M}$ 、 $3\ \text{mL}$)に、スルホン化カリックス[4]アレーンのナトリウム塩 S_4 またはカリックスアレーン誘導体 $\text{S}_4\text{-m}$ (m は整数を示す。)($10\ \text{mg}$)を添加し、蛍光スペクトルを測定した。同様に、スルホン化カリックス[4]アレーンのナトリウム塩 S_4 等を添加していないICGのPBS溶液の蛍光スペクトルを測定した。なお、蛍光スペクトルは、励起波長 $740\ \text{nm}$ および室温の条件で日本分光社製JASCO FP-8200を用いて測定した。結果を図1に示す。

【 0 0 5 0 】

図1に示されるように、カリックスアレーン誘導体 $\text{S}_4\text{-4}\sim\text{S}_4\text{-11}$ を添加したPBS溶液では、これらを添加しないPBS溶液に比べて、ICGの蛍光強度が向上した。一方、スルホン化カリックス[4]アレーンのナトリウム塩 S_4 または短鎖アルキル基(プロピル基)を導入したカリックスアレーン誘導体 $\text{S}_4\text{-3}$ を添加したPBS溶液では、これらを添加しないPBS溶液に比べて、ICGの蛍光強度が低下した。

40

【 0 0 5 1 】

試験例2:カリックスアレーン誘導体 $\text{S}_6\text{-m}$ によるインドシアニンググリーン(ICG)の蛍光強度向上の観察

ICG(Sigma Aldrich社製)のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)溶液(色素濃度: $1\ \mu\text{M}$ 、 $3\ \text{mL}$)に、スルホン化カリックス[6]アレーンのナトリウム塩 S_6 またはカリックスアレーン誘導体 $\text{S}_6\text{-m}$ (m は整数を示す。)($10\ \text{mg}$)を添加し、蛍光スペクトルを測定した。同様に、スルホン化カリックス[6]アレーンのナトリウム塩 S_6 等を

50

添加していないICGのPBS溶液の蛍光スペクトルを測定した。なお、蛍光スペクトルは、励起波長740nmおよび室温の条件で日本分光社製JASCO FP-8200を用いて測定した。結果を図2に示す。

【0052】

図2に示されるように、カリックスアレーン誘導体S6-4~S6-12を添加したPBS溶液では、これらを添加しないPBS溶液に比べて、ICGの蛍光強度が向上した。一方、スルホン化カリックス[6]アレーンのナトリウム塩S6または短鎖アルキル基(プロピル基)を導入したカリックスアレーン誘導体S6-3を添加したPBS溶液では、これらを添加しないPBS溶液に比べて、ICGの蛍光強度が低下した。

【0053】

試験例3：カリックスアレーン誘導体S8-mによるインドシアニングリーン(ICG)の蛍光強度向上の観察

ICG(Sigma Aldrich社製)のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)溶液(色素濃度:1μM、3mL)に、スルホン化カリックス[8]アレーンのナトリウム塩S8またはカリックスアレーン誘導体S8-m(mは整数を示す。)(10mg)を添加し、蛍光スペクトルを測定した。同様に、スルホン化カリックス[8]アレーンのナトリウム塩S8等を添加していないICGのPBS溶液の蛍光スペクトルを測定した。なお、蛍光スペクトルは、励起波長740nmおよび室温の条件で日本分光社製JASCO FP-8200を用いて測定した。結果を図3に示す。

【0054】

図3に示されるように、カリックスアレーン誘導体S8-5を添加したPBS溶液では、これを添加しないPBS溶液に比べて、ICGの蛍光強度が向上した。一方、スルホン化カリックス[8]アレーンのナトリウム塩S8または短鎖アルキル基(プロピル基)を導入したカリックスアレーン誘導体S8-3を添加したPBS溶液では、これらを添加しないPBS溶液に比べて、ICGの蛍光強度が低下した。

【0055】

試験例4：カリックスアレーン誘導体S4-6によるローダミン800の蛍光強度向上の観察

ローダミン800(和光純薬工業社製)のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)溶液(色素濃度:1μM、3mL)に、カリックスアレーン誘導体S4-6(10mg)を添加し、蛍光スペクトルを測定した。同様に、カリックスアレーン誘導体S4-6を添加していないローダミン800のPBS溶液の蛍光スペクトルを測定した。なお、蛍光スペクトルは、励起波長640nmおよび室温の条件で日本分光社製JASCO FP-8200を用いて測定した。結果を図4に示す。

【0056】

図4に示されるように、カリックスアレーン誘導体S4-6を添加したPBS溶液では、これを添加しないPBS溶液に比べて、ローダミン800の蛍光強度が向上した。

【0057】

試験例5：カリックスアレーン誘導体S4-6によるオキサジン750の蛍光強度向上の観察

オキサジン750(エキシトン社製)のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)溶液(色素濃度:1μM、3mL)に、カリックスアレーン誘導体S4-6(10mg)を添加し、蛍光スペクトルを測定した。同様に、カリックスアレーン誘導体S4-6を添加していないオキサジン750のPBS溶液の蛍光スペクトルを測定した。なお、蛍光スペクトルは、励起波長640nmおよび室温の条件で日本分光社製JASCO FP-8200を用いて測定した。結果を図5に示す。

【0058】

図5に示されるように、カリックスアレーン誘導体S4-6を添加したPBS溶液では、これを添加しないPBS溶液に比べて、オキサジン750の蛍光強度が向上した。

【0059】

10

20

30

40

50

試験例 6 : カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 による I R 7 8 0 の蛍光強度向上の観察

I R 7 8 0 (シグマアルドリッチ社製) のリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) 溶液 (色素濃度 : 1 μ M、3 m L) に、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 (1 0 m g) を添加し、蛍光スペクトルを測定した。同様に、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を添加していない I R 7 8 0 の P B S 溶液の蛍光スペクトルを測定した。なお、蛍光スペクトルは、励起波長 7 4 0 n m および室温の条件で日本分光社製 J A S C O F P - 8 2 0 0 を用いて測定した。結果を図 6 に示す。

【 0 0 6 0 】

図 6 に示されるように、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を添加した P B S 溶液では、これを添加しない P B S 溶液に比べて、I R 7 8 0 の蛍光強度が向上した。

10

【 0 0 6 1 】**試験例 7 : カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 による I R 8 1 3 の蛍光強度向上の観察**

I R 8 1 3 (シグマアルドリッチ社製) のリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) 溶液 (色素濃度 : 1 μ M、3 m L) に、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 (1 0 m g) を添加し、蛍光スペクトルを測定した。同様に、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を添加していない I R 8 1 3 の P B S 溶液の蛍光スペクトルを測定した。なお、蛍光スペクトルは、励起波長 7 4 0 n m および室温の条件で日本分光社製 J A S C O F P - 8 2 0 0 を用いて測定した。結果を図 7 に示す。

【 0 0 6 2 】

図 7 に示されるように、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を添加した P B S 溶液では、これを添加しない P B S 溶液に比べて、I R 8 1 3 の蛍光強度が向上した。

20

【 0 0 6 3 】**試験例 8 : カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 による I R 1 0 4 8 の蛍光強度向上の観察**

I R 1 0 4 8 (シグマアルドリッチ社製) のリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) 溶液 (色素濃度 : 1 μ M、3 m L、1 0 体積 % のジメチルスルホキシドを含む) に、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 (1 0 m g) を添加し、蛍光スペクトルを測定した。同様に、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を添加していない I R 1 0 4 8 の P B S 溶液の蛍光スペクトルを測定した。なお、蛍光スペクトルは、励起波長 9 6 0 n m および室温の条件で (株) 堀場製作所製 N a n o L o g を用いて測定した。結果を図 8 に示す。

【 0 0 6 4 】

図 8 に示されるように、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を添加した P B S 溶液では、これを添加しない P B S 溶液に比べて、I R 1 0 4 8 の蛍光強度が向上した。

30

【 0 0 6 5 】**試験例 9 : カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 によるインドシアニングリーン (I C G) の安定性向上の観察**

I C G (Sigma Aldrich 社製) のリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) 溶液 (色素濃度 : 1 μ M、3 m L) に、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 (1 0 m g) を添加し、蛍光スペクトルを測定した。同様に、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を添加していない I C G の P B S 溶液の蛍光スペクトルを測定した。なお、蛍光スペクトルは、励起波長 7 4 0 n m および室温の条件で日本分光社製 J A S C O F P - 8 2 0 0 を用いて測定した。I C G の P B S 溶液を調製してからの時間と蛍光強度との関係を示すグラフを図 9 に、P B S 溶液を調製してから 1 ヶ月後の蛍光スペクトルを図 1 0 に示す。

40

【 0 0 6 6 】

図 9 に示されるように、カリックスアレーン誘導体 S 4 - 6 を添加した P B S 溶液では、P B S 溶液の調製から 6 日後でも蛍光強度が高いままであり、図 1 0 に示されるように、P B S 溶液の調製から 1 ヶ月後でも蛍光スペクトルが観察された。一方、S 4 - 6 を添加していない P B S 溶液では、P B S 溶液の調製から 2 日程度で蛍光が消失した。

【 0 0 6 7 】**試験例 1 0 : インドシアニンググリーン (I C G) - 抗 H E R 2 抗体を用いた乳がん細胞 (K P L - 4) の近赤外蛍光イメージング**

50

まず、抗HER2抗体（ハーセプチン（登録商標）、中外製薬社製）を結合したICG（ICG-抗HER2抗体）を、Bioconjugate Chem., 2009, 20(11), p 2177. に記載の方法によって製造した。

次いで、得られたICG-抗HER2抗体を用いて、HER2陽性ヒト乳がん細胞（KPL-4、川崎医大）の細胞表面にあるHER2受容体の近赤外蛍光イメージングを行った。画像は、励起波長760nmおよび蛍光波長830nmの条件でキーエンス社製の蛍光顕微鏡を用いて取得した。ICG-抗HER2抗体溶液（色素濃度：1μM、100μL）にカリックスアレーン誘導体S4-6（1mg）を加えたときの画像を図11に、S4-6を加えていないときの画像を図12に示す。

【0068】

図11および図12の対比から明らかなように、カリックスアレーン誘導体S4-6を用いることによって、蛍光画像の強度が顕著に改善される。

【0069】

試験例11：インドシアニングリーン（ICG）を用いたマウス肝臓の近赤外蛍光イメージング

ヌードマウスの尾静脈から、ICGおよびカリックスアレーン誘導体S4-6の溶液（色素濃度：1μM、S4-6濃度：125μM、0.1mL）またはICG溶液（色素濃度：1μM、0.1mL）を投与し、肝臓の近赤外蛍光イメージングを行った。画像は、励起波長760nm、蛍光波長830nmおよび露光時間30秒の条件でBruker社製イメージング装置MSFXPROを用いて取得した。S4-6を用いたときの画像を図13に、S4-6を用いていないときの画像を図14に示す。

【0070】

カリックスアレーン誘導体S4-6を用いたときの画像（図13）は、S4-6を用いていないときの画像（図14）に比べて、肝臓部分の蛍光強度が2~3倍高かった。

【0071】

試験例12：インドシアニンググリーン（ICG）を用いたマウスリンパ節の近赤外蛍光イメージング

ヌードマウスの左足表面からICGおよびカリックスアレーン誘導体S4-6の溶液（色素濃度：1μM、S4-6濃度：125μM、0.1mL）またはICG溶液（色素濃度：1μM、0.1mL）を投与し、下肢リンパ節の近赤外蛍光イメージングを行った。画像は、励起波長785nmおよび蛍光波長800nm以上の条件でAndor社製SiEMカメラを用いて取得した。S4-6を用いたときの画像を図15に、S4-6を用いていないときの画像を図16に示す。

【0072】

カリックスアレーン誘導体S4-6を用いた場合には、ICGの蛍光強度が高いため、リンパ節が造影できた（図15）。しかし、S4-6を用いない場合には、リンパ節を造影できなかった（図16）。

【0073】

試験例13：インドシアニンググリーン（ICG）-抗HER2抗体を用いた乳がん腫瘍の近赤外蛍光イメージング

抗HER2抗体（ハーセプチン（登録商標）、中外製薬社製）を結合したICGを用いて、HER2陽性ヒト乳がん細胞（KPL-4、川崎医大製）を移植したヌードマウスの乳がん腫瘍の近赤外蛍光イメージングを行った。ICG-抗HER2抗体およびカリックスアレーン誘導体S4-6の溶液（色素濃度：1μM、S4-6濃度：125μM、0.1mL）またはICG-抗HER2抗体の溶液（色素濃度：1μM、0.1mL）は、尾静脈から投与した。画像は、励起波長760nm、蛍光波長830nm、および露光時間60秒の条件でBruker社製イメージング装置MSFXPROを用いて取得した。S4-6を用いたときの画像を図17に、S4-6を用いていないときの画像を図18に示す。

【0074】

カリックスアレーン誘導体S4-6を用いたときの画像（図17）は、S4-6を用い

10

20

30

40

50

ないときの画像（図18）に比べて、乳がん腫瘍の蛍光強度が2～3倍高かった。

【0075】

試験例14：カリックスアレーン誘導体S4-6の細胞毒性の評価

カリックスアレーン誘導体S4-6のリン酸緩衝生理食塩水（PBS）溶液（S4-6濃度：1mM）をHeLa細胞に所定の濃度（10 μ M、50 μ Mまたは100 μ M）になるように添加し、添加24時間後にInvitrogen社製セルカウンターで細胞生存率を測定した。同様に、S4-6を添加しないコントロールの細胞生存率を測定した。結果を図19に示す。

【0076】

図19に示されるように、カリックスアレーン誘導体S4-6は100 μ M以下の濃度では細胞毒性を示さなかった。

10

【0077】

試験例15：スルホン化カリックス[4]アレーンのナトリウム塩S4およびカリックスアレーン誘導体S4-6のリン酸緩衝生理食塩水（PBS）溶液中の粒径測定

PBS（3mL）に、スルホン化カリックス[4]アレーンのナトリウム塩S4またはカリックスアレーン誘導体S4-6（10mg）を溶かし、光路長1cmのセルを用いたMalvern社製Nano ZSによって、それらの粒子径を測定した。それらの結果を図20および図21に示す。

【0078】

図21に示されるように、カリックスアレーン誘導体S4-6の粒径は10nm以下であり、リポソームのような大きな構造を持っていなかった。この結果から、カリックスアレーン誘導体S4-6のミセル形成が示唆される。

20

【産業上の利用可能性】

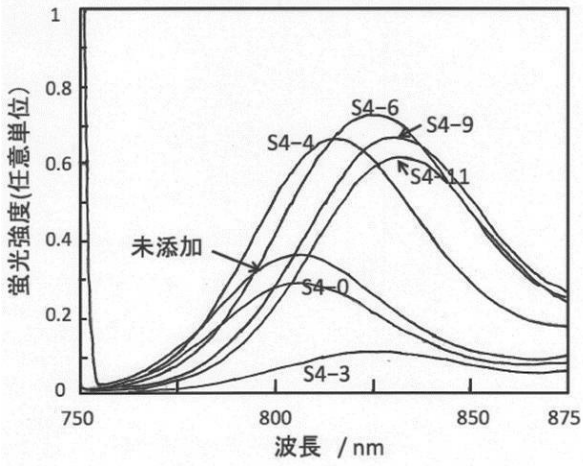
【0079】

本発明によれば、水中における近赤外有機色素の蛍光強度および安定性を向上させることができる。そのため、本発明は近赤外蛍光イメージング等に利用することができる。

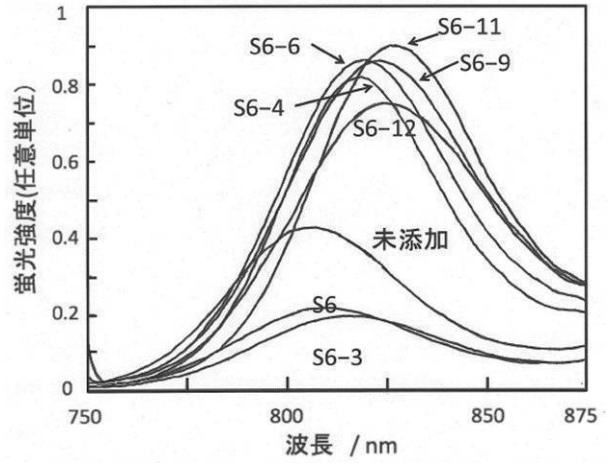
【0080】

本願は、日本で出願された特願2015-063326号を基礎としており、その内容は本願明細書に全て包含される。

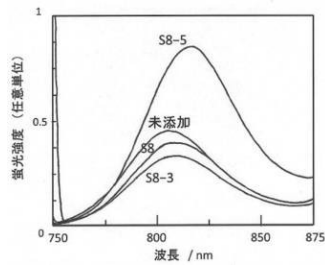
【圖 1】



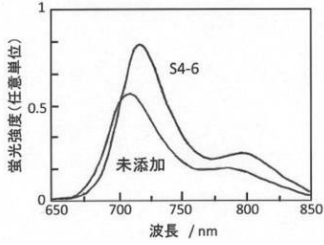
【圖 2】



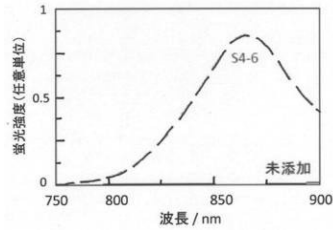
【圖 3】



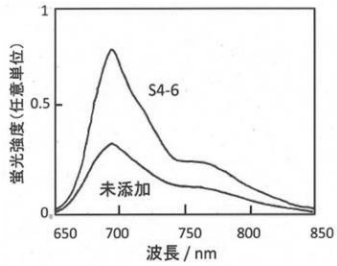
【圖 4】



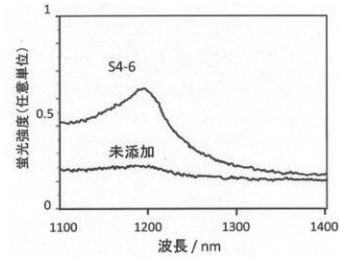
【圖 7】



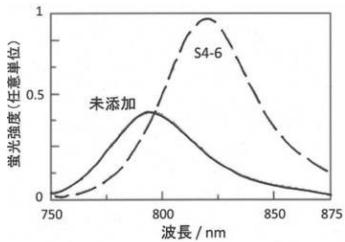
【圖 5】



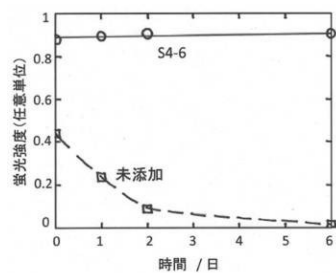
【圖 8】



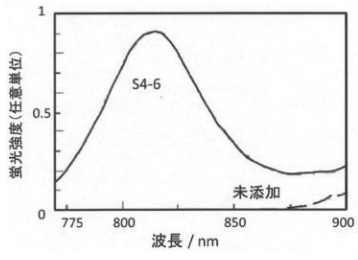
【圖 6】



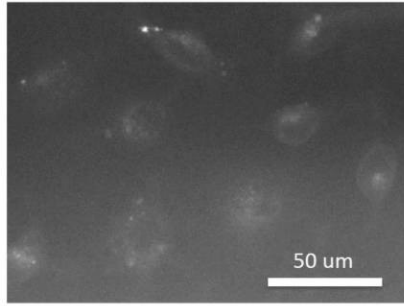
【圖 9】



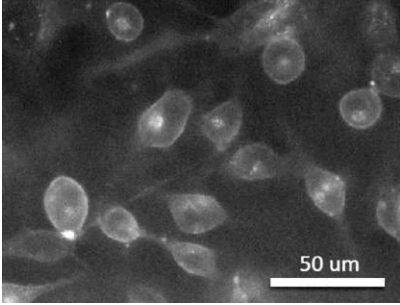
【 図 1 0 】



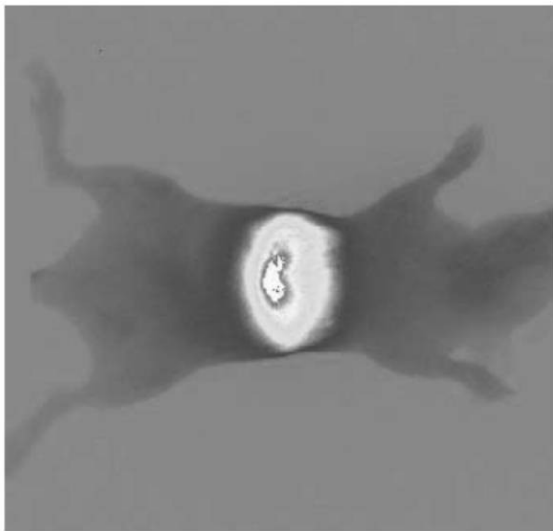
【 図 1 2 】



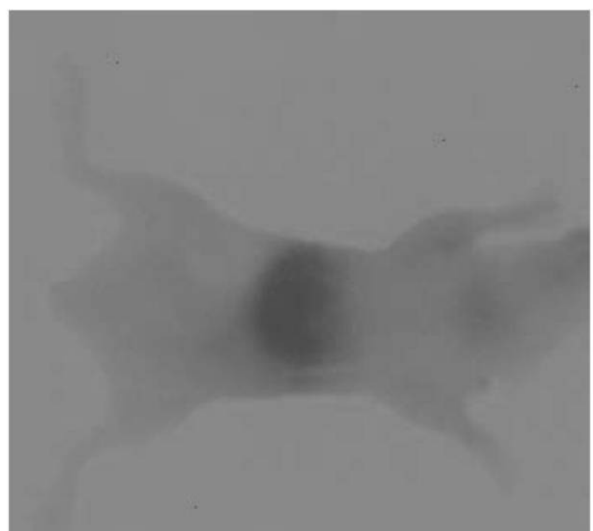
【 図 1 1 】



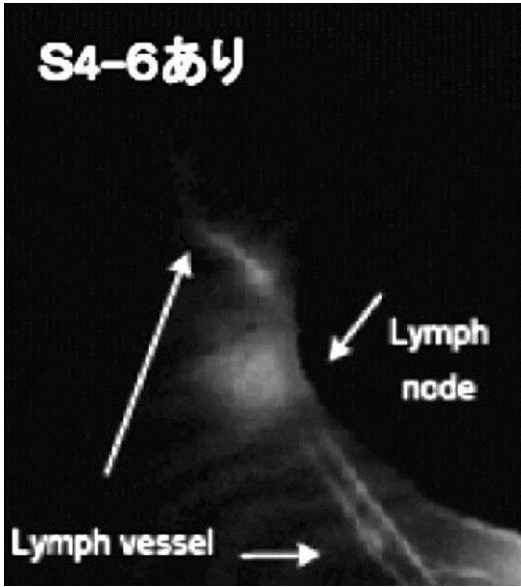
【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



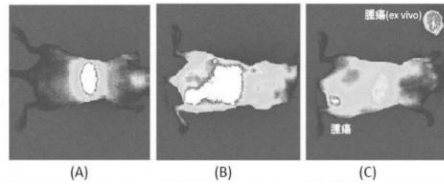
【図 15】



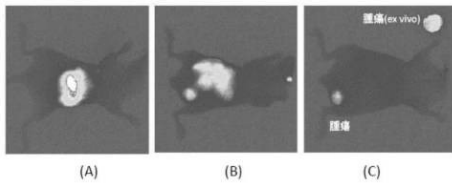
【図 16】



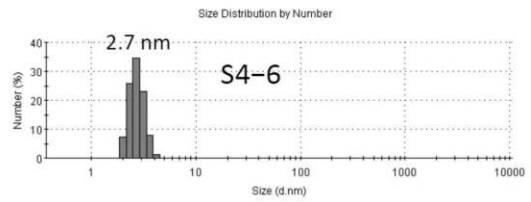
【図 17】



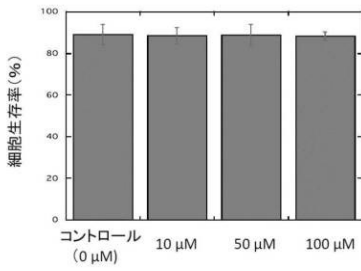
【図 18】



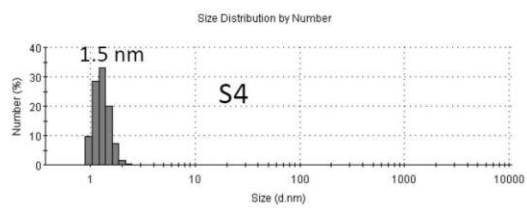
【図 21】



【図 19】



【図 20】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2016/059296
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C09B67/44(2006.01)i, A61K49/00(2006.01)i, C07C309/43(2006.01)i, C09B67/20(2006.01)i, C09K11/06(2006.01)i, C09B11/28(2006.01)n, C09B19/00(2006.01)n, C09B23/00(2006.01)n According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C09B1/00-69/10, A61K49/00-49/22, C07C309/00-309/89, C09K11/00-11/89 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-539138 A (Mivenion GmbH), 16 December 2010 (16.12.2010), claims; examples; drawings & AU 2008297088 A & CA 2699341 A1 & CN 101918038 A & EA 201000333 A & EP 2200654 A2 & EP 2036577 A1 & ES 2488942 T3 & IL 204426 A & JP 5564427 B2 & NZ 583696 A & US 2010/0303732 A1 & WO 2009/034177 A2 claims; examples; drawings	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 June 2016 (14.06.16)		Date of mailing of the international search report 21 June 2016 (21.06.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/059296

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/033396 A1 (Japan Science and Technology Agency), 30 March 2006 (30.03.2006), claims; examples; drawings & CA 2579812 A1 & CN 101056961 A & EP 1798270 A1 & JP 4245182 B2 & KR 10-2007-0053293 A & US 2008/0099728 A1 claims; examples; drawings	1-13
A	ZHANG, Yuling et al., Complexation Studies of Water-soluble Calixarenes and Auramine O Dye, Supramolecular Chemistry, 1997, Vol.8, No.4, p.309-318, ISSN 1061-0278, especially Figure 1-5	1-13
A	LIU, Yu et al., Inclusion Complexation of Acridine Red Dye by Calixarenesulfonates and Cyclodextrins: Opposite Fluorescent Behavior, Journal of Organic Chemistry, 2000, Vol.65, No.19, p.6227-6230, ISSN 0022-3263, especially Chart 1, Figure 1-3	1-13
A	LIU, Yu et al., Molecular Recognition and Complexation Thermodynamics of Dye Guest Molecules by Modified Cyclodextrins and Calixarenesulfonates, Journal of Physical Chemistry B, 2002, Vol.106, No.18, p.4678-4687, ISSN 1089-5647, especially Chart 1-2, Figure 1	1-13

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 5 9 2 9 6	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C09B67/44(2006.01)i, A61K49/00(2006.01)i, C07C309/43(2006.01)i, C09B67/20(2006.01)i, C09K11/06(2006.01)i, C09B11/28(2006.01)n, C09B19/00(2006.01)n, C09B23/00(2006.01)n			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C09B1/00-69/10, A61K49/00-49/22, C07C309/00-309/89, C09K11/00-11/89			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2016年 日本国実用新案登録公報 1996-2016年 日本国登録実用新案公報 1994-2016年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	JP 2010-539138 A (ミフェニオン ゲゼルシャフト ミット ベシ ュレンクテル ハフツング) 2010.12.16, 特許請求の範囲, 実施例, 図面 & AU 2008297088 A & CA 2699341 A1 & CN 101918038 A & EA 201000333 A & EP 2200654 A2 & EP 2036577 A1 & ES 2488942 T3 & IL 204426 A & JP 5564427 B2 & NZ 583696 A & US 2010/0303732 A1 & WO 2009/034177 A2, Claims, Examples, Drawings	1-13	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 14.06.2016		国際調査報告の発送日 21.06.2016	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 山本 昌広	4H 9280
		電話番号 03-3581-1101 内線 3443	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 6 / 0 5 9 2 9 6
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2006/033396 A1 (独立行政法人科学技術振興機構) 2006.03.30, 請求の範囲, 実施例, 図面 & CA 2579812 A1 & CN 101056961 A & EP 1798270 A1 & JP 4245182 B2 & KR 10-2007-0053293 A & US 2008/0099728 A1, Claims, Examples, Drawings	1 - 1 3
A	ZHANG, Yuling et al., Complexation Studies of Water-soluble Calixarenes and Auramine O Dye, Supramolecular Chemistry, 1997, Vol. 8, No. 4, p. 309-318, ISSN 1061-0278, especially Figure 1-5	1 - 1 3
A	LIU, Yu et al., Inclusion Complexation of Acridine Red Dye by Calixarenesulfonates and Cyclodextrins: Opposite Fluorescent Behavior, Journal of Organic Chemistry, 2000, Vol. 65, No. 19, p. 6227-6230, ISSN 0022-3263, especially Chart 1, Figure 1-3	1 - 1 3
A	LIU, Yu et al., Molecular Recognition and Complexation Thermodynamics of Dye Guest Molecules by Modified Cyclodextrins and Calixarenesulfonates, Journal of Physical Chemistry B, 2002, Vol. 106, No. 18, p. 4678-4687, ISSN 1089-5647, especially Chart 1-2, Figure 1	1 - 1 3

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,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,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,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,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,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(74)代理人 100122345

弁理士 高山 繁久

(72)発明者 神 隆

埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 国立研究開発法人理化学研究所内

F ターム(参考) 2G043 AA03 DA02 EA01 FA01

4H006 AA01 AA03 AB80 AB83

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。