

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5840609号
(P5840609)

(45) 発行日 平成28年1月6日 (2016.1.6)

(24) 登録日 平成27年11月20日 (2015.11.20)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 49/00 (2006.01) A 6 1 K 49/00 C

請求項の数 6 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2012-522296 (P2012-522296)	(73) 特許権者	590000248
(86) (22) 出願日	平成22年7月21日 (2010.7.21)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ
(65) 公表番号	特表2013-500959 (P2013-500959A)		KONINKLIJKE PHILIPS N. V.
(43) 公表日	平成25年1月10日 (2013.1.10)		オランダ国 5656 アーエー アイン ドーフエン ハイテック キャンパス 5
(86) 国際出願番号	PCT/IB2010/053321		High Tech Campus 5, NL-5656 AE Eindhoven
(87) 国際公開番号	W02011/013038		
(87) 国際公開日	平成23年2月3日 (2011.2.3)	(74) 代理人	100070150
審査請求日	平成25年7月19日 (2013.7.19)		弁理士 伊東 忠彦
(31) 優先権主張番号	09166955.6	(74) 代理人	100091214
(32) 優先日	平成21年7月31日 (2009.7.31)		弁理士 大貫 進介
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イメージングに用いるパーフルオロ化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

^1H FMR I を含む診断用イメージング方法で使用するための造影剤の組み合わせであって、

第 1 の ^1H FMR I 造影剤としてのパーフルオロート-ブチルシクロヘキサンと、

第 2 の ^1H FMR I 造影剤としてのパーフルオロオクチルブロミドと、

を含み、

当該造影剤の組み合わせは、コアと該コアを囲むリン脂質の乳化剤のシェルとを有するナノ粒子の水性エマルジョンとして使用され、

前記コアは、前記第 1 の ^1H FMR I 造影剤および前記第 2 の ^1H FMR I 造影剤を有し、

前記シェルは、標的結合のためのリガンド、 ^1H FMR I 造影剤、放射性ラベル化剤およびそれらの混合物を含む群から選択される、少なくとも 1 つのイメージング機能を含む、造影剤の組み合わせ。

【請求項 2】

人又は動物で行われる診断用イメージング方法で**使用される、請求項 1 に記載の造影剤の組み合わせ。**

【請求項 3】

前記シェルは、標的結合のためのリガンドを含む、請求項 1 または 2 に記載の造影剤の組み合わせ。

10

20

【請求項4】

前記シェルは、さらに、常磁性試剤を含む、請求項1乃至3のいずれか一つに記載の造影剤の組み合わせ。

【請求項5】

当該造影剤の組み合わせは、静脈又は胃腸管投与される、請求項1乃至4のいずれか一つに記載の造影剤の組み合わせ。

【請求項6】

前記第1の¹⁹F MRI造影剤は、第1の腫瘍マーカーである第1の標的のための1以上のリガンドを有し、

前記第2の¹⁹F MRI造影剤は、前記第1の腫瘍マーカーとは異なる第2の腫瘍マーカーである第2の標的のための1以上のリガンドを有する、請求項1乃至5のいずれか一つに記載の造影剤の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、パーフルオロ化合物及びそのエマルジョンを、分子イメージングなどのイメージングにおいて使用することに関する。特に本発明は前記化合物及びそのナノ粒子エマルジョンを¹⁹F MRI及びマルチモーダルイメージングでの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

分子イメージング(MI)目的で、身体中の特定の疾患マーカーがイメージングにより可視化される。このMI技術での鍵となる要素の一つは、前記マーカーが、造影剤の標的とされ、医学用イメージング装置、例えば磁気共鳴イメージング(MRI)、シングルフォトンコンピュータトモグラフィ(SPECT)、ポジトロンエミッショントモグラフィ(PET)、コンピュータトモグラフィ(CT)で可視化され得る、ということである。例えば、MRIは、医学での主要なイメージング技術のひとつである。MRIは軟部組織の詳細な画像を生成する。この目的で、水及び脂肪の水素原子の磁氣的性質が利用される。

【0003】

MorawskiらはMagn. Reson. Med. 52、1255(2004)で、フィブリンの定量的分子イメージングについて、非水性の¹⁹F造影剤、即ちリガンド標的パーフルオロナノ粒子を用いることを開示する。Morawskiは、¹⁹F MRIと同様に¹H MRIの使用についても記載している。

【0004】

¹Hの代わりに¹⁹Fに基づく磁気共鳴イメージングは新たな診断の可能性を開くものである。¹⁹Fは天然には身体内には存在しないことから、¹⁹F MRIは必然的に添加された¹⁹F造影剤の使用に基づく。このことは、所謂プレ造影スキンの必要性を除外する。一般的にこのことは診断イメージングを大いに容易なものとする。さらに、これらの試剤からのシグナルのみが検出されることから¹⁹F MRIは高い特異性を持つ。

【0005】

¹⁹Fの十分な感度を得るため、前記造影剤は一般に¹⁹F化合物のエマルジョンを含む。前記粒子のサイズは通常は200nm~1000nmの間であり、十分な¹⁹F核を興味領域に輸送し少数のマーカーの検出を可能とする。

【0006】

パーフルオロナノ粒子の利点は、それがまた他の分子を前記興味領域に輸送することができるということである。これらの分子は前記粒子の外側に「付着されて」いる。例えば、ガドリニウムキレートが疎水性外側層に固定されており、前記試剤を又T1強調プロトンMRIで可視化できる。同様に、SPECTで検出され得る放射性ラベル化剤も同様に添加され得る。これらのマルチモダリティ試剤はMRI及びSPECTの両方で検出され得る。また治療薬の輸送も可能である。

【0007】

上記の使用に適するためには、パーフルオロ化合物は人に非毒性であり、正しい粒子サイズの安定なエマルジョンを形成することができるものである必要がある。これら2つの要件はしばしば、さらに別の要求、即ち体内での前記化合物の長すぎる滞留時間を避けることと矛盾する。

【0008】

多くの非毒性¹⁹F試剤が利用可能ではあるが、これらの化合物はしばしば身体内にあまりに長い滞留時間を持つ（Jean G. Riess, Chem. Rev. 2001, 101, 2797-2919）。かかるパーフルオロ化合物を含むエマルジョン粒子が、意図されるように分解してパーフルオロ化合物が分離するが、これは非常に疎水性であり脂肪内に取り込まれ、そこに望ましくないほど長時間留まることとなる（数週間、数ヶ月、それより長い場合さえある）。

10

【0009】

¹⁹F MRI内のパーフルオロ化合物の使用についての文献は、WO 91/12824である。この文献には広い教示が示されているが、¹⁹F造影剤の急激に進歩する分野においては、現行の要求は、比較的多数の検出可能な¹⁹Fを持ち、比較的安定なエマルジョンを形成することができ、さらに身体内で比較的短い滞留時間、好ましくは1週間未満、を持つ化合物を見出す、ということである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、イメージングに用いるパーフルオロ化合物を提供することを課題とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0011】

上記課題に対して、本発明は1態様において、分子イメージングのための造影剤におけるパーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサンの使用に関する。特に¹⁹F MRIのため及びT1強調¹H MRI及び核医薬を含む混合イメージングモダリティの造影剤としての使用に関する。より具体的には、他の態様では、本発明は、分子イメージングでの造影剤としてパーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサンを含むエマルジョンの使用を提供する。他の態様では、本発明はイメージング方法を提供し、その使用は、パーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサン及びパーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサンを含むエマルジョンからなる。また他の態様では、本発明は、人又は動物体で実施されるイメージング方法で使用するためのパーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサン、及び特にパーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサンを含むエマルジョンを提供する。

30

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、ナノ粒子（1）であって、パーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサンのコア（2）を含む粒子を示す。このコアはシェル（3）で囲まれており、これは例えばリン脂質シェルである。このリン脂質シェルは、標的結合のためのリガンド（4）、例えば抗体を含んでいてよい。ガドリニウムキレート（5）又は放射性SPECTトレーサーがまた前記リン脂質シェルにより提供され得る。

40

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、パーフルオロ- α -ブチルシクロヘキサン（PtBC）が、イメージングの造影剤として、特に分子イメージングの造影剤としての使用のための非常に優れた組み合わせ特性のセットを有するという知見に基づく。この組み合わせ特性のセットは、動物および人に対する非毒性；比較的小分子で高い数のフッ素原子；動物又は人体中での短い滞在時間；安定したエマルジョンを生成する能力を含む。

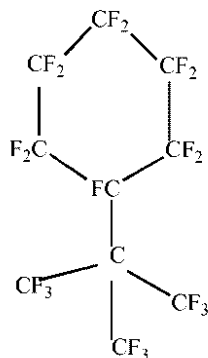
【0014】

本発明によるこのようにして選択された化合物は、下式を満足する。

【0015】

50

【化 1】



10

【0016】

20個のフッ素原子を持つことから、 ^{19}F MRIに適する造影剤を提供することができる試剤であり、かつずっと推奨されている化合物であるパーフルオロオクチルブロミドの好ましい代替物を表すものである。

【0017】

^{19}F MRIの使用のために適するということの他、本発明の試剤はまた、WO 95/33494で開示されるような方法で ^1H MRIで使用され得る。この化合物PtBC自体は知られており、例えば化学合成によりこれを得ることは当業者には何らの問題もない。

20

【0018】

本発明の造影剤は好ましくはPtBCのエマルジョンの形である。全フッ素化液体のエマルジョンは、種々の他の全フッ素化炭化水素の場合において知られている。通常、適切な乳化剤と共にPtBCは連続水相中で安定なエマルジョンとして存在する。疎水性パーフルオロ炭素はそれにより界面活性剤層で囲まれ、即ち外部は親水性で内部は疎水性である界面活性剤単分子層を持つ安定化（ナノ）粒子を提供する。

【0019】

従って本発明の造影剤は、実際にはパーフルオロ炭素のナノ粒子を含む。好ましいナノ粒子造影剤は、パーフルオロ炭素コアと前記コアを封入する（リン）脂質（即ちシェル）に基づく。前記層は2つの機能を有する。前記粒子を安定化することと、標的結合のために使用されるリガンドとの相互作用を可能とすることであり、同様に ^1H MRIのためのGdキレート及び／又SPEC TやPETのための放射性核などのマルチモーダリティイメージングのために使用される試剤との相互作用を可能とする。これらの粒子のサイズは一般的にはナノメートル範囲（50～1500 nm、好ましくは200～1000 nm）である。またポリマーからなるシェルを有する粒子も使用可能であり、このシェルはパーフルオロ化合物で満たされている。例えば、本発明で使用され得るものとしてかかる粒子の好ましいタイプ、及びその製造方法はWO 2006/046200に記載されている（超音波イメージングに使用される）。

30

【0020】

これら全ての粒子の外側鞘部へ、特定の標的結合のためのリガンドをマルチモーダリティイメージングのための試剤と同様に、結合させることができる。これは種々の知られた方法で、特に、共有結合（例えばポリマー性外側鞘部に）を介して、疎水性テール部分を粒子の表面に浸透させることで（例えば、リン脂質表面の場合）、又は例えばビオチン-ストレプトアビジン結合を用いることで、実施できる。

40

【0021】

本発明のナノ粒子の使用はいずれかの特定の標的に限定されるものではない。一方で、本発明の錯体を用いて得られる改善された ^{19}F MRI方法及び得られるナノ粒子は、その検出において改良が望まれるような疾患に関して改善が可能であると考えられる。従って、本発明は、例えばバイオマーカーとしてのCEA（癌胎児性抗原）やMUC1に基づ

50

き、例えば結腸直腸癌における腫瘍の検出に、及び例えばフィブリンがバイオマーカーである不安定なプラークの存在に導くような循環器疾患の検出に特に有用であると考えられる。また循環系でアップレギュレートされる α 3インテグリンが検出可能であり、これは腫瘍と同様に動脈硬化症のインジケーターともなり得る。

【0022】

好ましい実施態様では、本発明のPtBCナノ粒子はまた、PET又はSPECT検出可能な試剤として使用され得る。その場合には、放射性核種がパーフルオロ炭素を取り囲むリン脂質内に固定されている。適切な放射性核種には、限定されるものではないが、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{201}Tl 及び ^{123}I が挙げられる。

10

【0023】

他の好ましい実施態様では、本発明のPtBCナノ粒子はまた、T1強調 ^1H MRIの造影剤として使用される。この場合には、常磁性金属の適切なキレート剤は脂質層に含まれ、特にガドリニウムキレート、例えばGd[DOTA]やGd[DTPA]又はGd[DO3A]錯体が挙げられる。エマルジョンの緩和度に対する効果は、「Winter PM, Caruthers SD, Yu X, Song S-K, Fuhrhop RW, Scott MJ, Chen J, Miller B, Bulte J WM, Gaffney PJ, Wickline SA, Lanza GM. Improved molecular imaging contrast agent for early detection of unstable atherosclerotic plaques. Magn Reson Med 2003; 50: 411-416」に記載されている。前記粒子のサイズは、前記粒子表面にできるだけ多くのキレート剤を配置でき、それによりT1緩和を強化できるように選択されることが望ましい。

20

【0024】

MRI造影剤の概説が、「Contrast Agents I, Magnetic Resonance Imaging, 221 Topics in Current Chemistry, Volume Editor: W. Krause, Springer 2002」及び「Textbook of Contrast Media, Edited by P. Dawson, D. O. Gosgrove, R. G. Grainger, ISIS Medical Media Ltd. Oxford 1999, Section II MR contrast agents, page 251-427」に与えられている。

30

【0025】

他の好ましい実施形態では、PtBCナノ粒子は、少なくとも1個の配位位置で親フッ素性リガンドで錯体化された少なくとも1個の常磁性金属を有する常磁性錯体の存在の結果、T1減衰をもたらすことにより、改善されたシグナル対ノイズ比を有する ^{19}F MR Iにおける検出を可能にする形態で提供される。 ^{19}F のT1減衰を誘導することのできる他の好ましい実施形態では、常磁性金属が外部に存在してもよい。その常磁性金属は、常磁性を有するいずれの金属であってよい。常磁性金属は当業者に知られており、ここで説明は必要ではない。例えば、前期遷移金属及び後期遷移金属には明らかに、クロム、マグネシウム、鉄、並びにガドリニウム、ユーロピウム、ディスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウムなどのランタニド、及びキュリー温度を超える一般的強磁性金属が含まれる。ここで用語「金属」とは、中性金属イオン、又は正又は負電荷を持つ金属イオン、又はこれらのいずれの組み合わせからなるクラスターや合金を意味する。これらの多くの金属はT1及びT2を共に減少させる。T2減少に対するT1減少の最大の差をもたらすこれら常磁性金属が好ましく、ガドリニウムは最も好ましい例である。T1減少 ^{19}F MR Iを達成するこの方法についての文献はWO2008/132666である。

40

【0026】

さらに好ましくは、本発明の試剤は、 ^{19}F MR I検出可能なPtBCに加えて、前記

50

シェルへの前記可能な2つの付加物、例えばガドリニウム並びに標的結合のためのリガンドを含み、さらにまたPET又はSPECT検出可能なラベル化剤も、マルチモーダリティイメージングが望ましい場合には添加され得る。

【0027】

生体適合性の、 ^{19}F MRI 検出可能なエマルジョンを生成するためのパーフルオロ化合物としてPtBCを選択することで、本発明は、複数の標的のスペクトル同定を可能にする利点を提供する。

【0028】

例えば、PtBC系試剤を、特定の腫瘍マーカー、即ちマーカーAを標的とするものとして構成できる。第2の試剤として生体適合性であるPFOBを用いることで、マーカーBを標的とするものとして構成できる。PtBCとPFOBとは異なるNMRスペクトルを有するので、これらは区別できる。これにより、1つのイメージングセッションにおいてA及びBの比を決定することができる。これは重要である。というのは、前記比は健康状態及び病気状態間をより明確に区別することができるからである。2つの異なる化学シフトスペクトルを有するスピン種の使用についてはWO 2008/114194に開示されている。本発明により、第2のパーフルオロ化合物が生体適合性として利用可能となり、それをPFOBと共に使用して、異なる化学シフトスペクトルを持つ2つの生体適合性パーフルオロ化合物のユニークな組み合わせを提供するために使用され得る。

【0029】

本発明の試剤は、動物又は人被検体に、ナノ粒子エマルジョンを投与するために利用可能な全ての方法による投与が可能である。例えば、限定されるものではないが、静脈投与、経口投与、胃腸管投与などが挙げられる。好ましくは、前記試剤は静脈注射又は胃腸管導入される。

【0030】

この点において、本発明はまたイメージング方法に関係するものであり、前記イメージング方法は、人又は動物に、パーフルオロヘプタチルシクロヘキサンを含む ^{19}F MRI 造影剤を投与するステップ、及び前記人又は動物に ^{19}F 分子共鳴イメージングによるスキャンを受けさせるステップを含む。 ^{19}F MRI を含むMRIスキニング手順は当該分野によく知られておりここでは説明は必要ない。かかる方法で使用される適切なMRI検出装置についても同様である。

【0031】

前記イメージング方法のより完全な利点を得るために、好ましくは、ここで使用される造影剤はナノ粒子の形であり、パーフルオロヘプタチルシクロヘキサンに加えて、1以上の機能を前記シェル内に含むものである。好ましい機能には、標的結合のためのリガンド、常磁性試剤及び放射性ラベルが含まれることは明らかである。機能の組み合わせにより、本発明のイメージング方法はさらに1以上のステップを含み得る。

【0032】

従って好ましくは、本発明のイメージング方法は標的イメージング方法であり、パーフルオロヘプタチルシクロヘキサンと標的結合のためのリガンドを含むナノ粒子の形での造影剤として使用されるものであり、前記方法は、前記ナノ粒子を動物又は人に投与するステップを含み、投与されたナノ粒子が十分な時間循環して（通常は6～48時間、好ましくは12～24時間）、意図される標的サイトに結合され、前記動物又は人に ^{19}F 分子共鳴イメージングによるスキャンを受けるステップを含む。

【0033】

前記方法は、いずれの利用可能な生物学的標的に適用可能である。抗体などの標的部分と局所的にイメージ化されるべき標的との組み合わせは当該技術分野において知られている。またこれらについては持続的に研究開発がなされており、新たな標的が発見され、関連する標的部分が開発されている。従って当業者には、本発明のイメージング方法で使用される造影剤が特定の標的部分に限定されるものではないことは、明らかである。

【0034】

さらに好ましくは、本発明のイメージング方法は、 ^{19}F 分子共鳴イメージングに加えて、少なくとも1つの他のイメージング方法を適用した組み合わせイメージング方法である。

【0035】

これには、 ^1H MRIがあり得るものであり、この場合には造影剤は、パーフルオロトープチルシクロヘキサンを含み、さらに例えば前記ガドリニウム錯体などの ^1H MRIの造影剤を含むナノ粒子の形の造影剤が使用される。本発明のイメージング方法は従って、動物又は人に、パーフルオロトープチルシクロヘキサン及び常磁性化学シフト試剤を含む ^{19}F 及び ^1H MRI造影剤の組み合わせ物を投与するステップ、及び前記動物又は人に ^{19}F 及び ^1H 分子共鳴イメージングによるスキャンを受けさせるステップとを含む。

10

【0036】

特に好ましくは、他のイメージング方法はSPECTである。この場合には、パーフルオロトープチルシクロヘキサン及び上記の放射性ラベル化剤を含むナノ粒子の形で造影剤が使用される。本発明のイメージング方法は従って、動物又は人に、 ^{19}F 及び放射性ラベル化造影剤の組み合わせを含む造影剤を投与するステップ、及び前記動物又は人に、 ^{19}F 分子共鳴イメージング及び単一光子放射断層撮影のスキャンを受けさせるステップを含む。

【0037】

本発明の方法はまた、Gdキレート剤などの常磁性化学シフト試剤を前記粒子表面に存在させることに基づく ^1H MRIと組み合わせることができる。従って、最も好ましい実施形態によると、本発明のイメージング方法は、組み合わせイメージング技術を用いる標的イメージングの組み合わせである。この方法は、パーフルオロトープチルシクロヘキサン、標的結合のためリガンド及びさらに造影剤（特に ^1H MRI検出造影剤又は放射性ラベル化剤）を含むナノ粒子の形での造影剤投与を含む。前記方法はそれぞれの組み合わせステップを含む。

20

【0038】

前記から明らかなように、ここで説明されたイメージング方法は人又は動物身体に適用され得る。この点で、本発明はまた、前記 ^{19}F MRI方法、標的イメージング方法及び組み合わせイメージング方法のいずれかで使用するためのパーフルオロトープチルシクロヘキサンに関わる。

30

【0039】

理解されるべきは、本発明は前記説明された実施態様及び式に限定されるものではない、ということである。また、理解されるべきは、特許請求の範囲の用語「含む」はその他の要素を除外することを意味するものではない。単数の不定冠詞「ひとつの」は、特に記載されていない限り、それで示される名詞の複数をも含むものである。

【図 1】

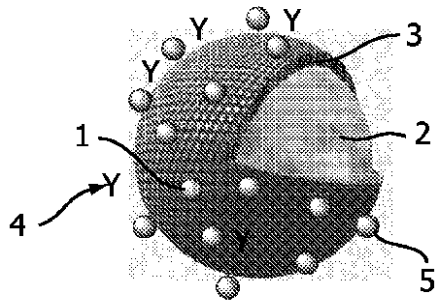


FIG. 1

フロントページの続き

(74)代理人 100107766

弁理士 伊東 忠重

(72)発明者 イルディリム, ムハメド

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

(72)発明者 グリュル, ホルガー

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

(72)発明者 ラメリクス, ルドルフ マティアス ヨハネス ニコラース

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン, ハイ・テク・キャンパス・ビルディング
4 4

審査官 小森 潔

(56)参考文献 米国特許第04453028 (US, A)

特表2003-522094 (JP, A)

特表2005-521704 (JP, A)

特表2005-536537 (JP, A)

国際公開第2007/127958 (WO, A1)

国際公開第2008/114194 (WO, A1)

Journal of Fluorine Chemistry, 1990年, Vol. 50,
No. 3, p345-358

PloS One, 2008年, Vol. 3. No. 4, pe2010

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 49/00-49/22

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)