(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2013-199477
(P2013-199477A)
(43)公開日　平成25年10月3日(2013.10.3)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 49/00	(2006.01)	A61K	49/00	A	4C076
A61K 9/14	(2006.01)	A61K	9/14		4C085
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34		

審査請求 未請求　請求項の数 14　ＯＬ　（全 33 頁）

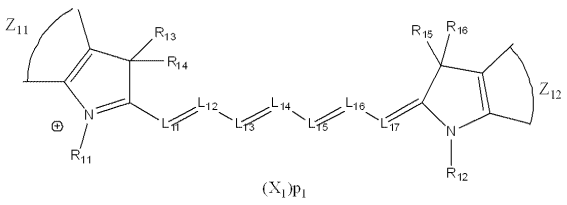
(21)出願番号　特願2013-33639(P2013-33639)
(22)出願日　平成25年2月22日(2013.2.22)
(31)優先権主張番号　特願2012-38035(P2012-38035)
(32)優先日　平成24年2月23日(2012.2.23)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(71)出願人　000001007
キヤノン株式会社
東京都大田区下丸子３丁目３０番２号
(74)代理人　100094112
弁理士　岡部　讓
(74)代理人　100096943
弁理士　臼井　伸一
(74)代理人　100101498
弁理士　越智　隆夫
(74)代理人　100107401
弁理士　高橋　誠一郎
(74)代理人　100106183
弁理士　吉澤　弘司
(74)代理人　100128668
弁理士　齋藤　正巳

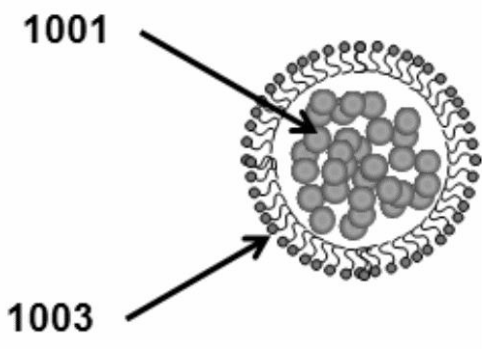
最終頁に続く

(54)【発明の名称】シアニン骨格を有する疎水性色素含有粒子、及びそれを有する造影剤

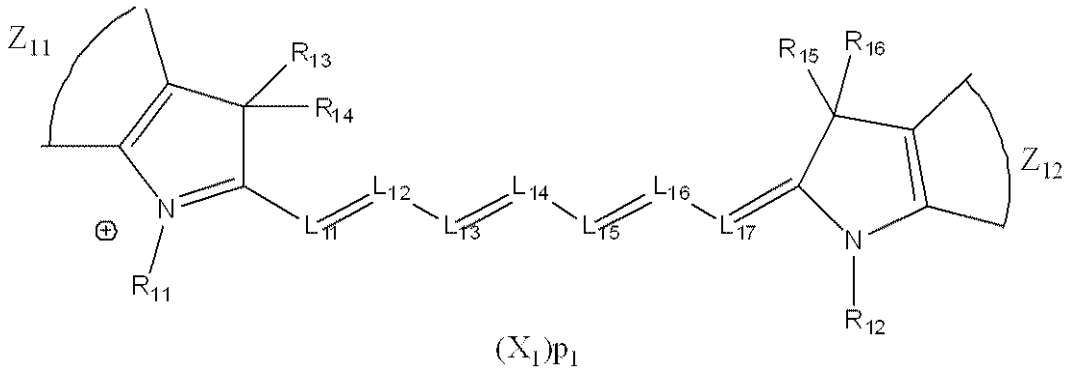
(57)【要約】
【課題】従来造影剤等に用いられているＩＣＧを含有する粒子には、ＩＣＧが親水性の官能基を有する色素であるため、血清などの水溶液中では、ＩＣＧが粒子外へと漏出するという問題がある。そこで、本発明は、血清などの水溶液中においても、色素を粒子内に安定に保持することのできる粒子を提供することを目的とする。
【解決手段】シアニン骨格を有する疎水性色素を有する粒子であって、前記疎水性色素が化学式（１）で示されることを特徴とする粒子。
化学式（１）



【選択図】図１

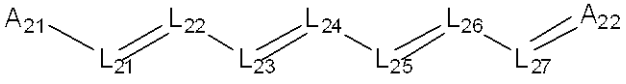


【特許請求の範囲】
【請求項１】
シアニン骨格を有する疎水性色素と、界面活性剤を有する粒子であって、前記疎水性色素が化学式（１）で示され、前記粒子の粒径が１ｎｍ以上２００ｎｍ以下であることを特徴とする粒子。
【化１】
化学式（１）



$(X_1)p_1$

（式中、L_{11}、L_{12}、L_{13}、L_{14}、L_{15}、L_{16}、L_{17}は各々が同一でも異なっていてもよく、CH又はCR_{17}を表し；
R_{17}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、R_{17}は、別のL_{11}、L_{12}、L_{13}、L_{14}、L_{15}、L_{16}、L_{17}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；
R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}は各々が同一でも異なっていてもよく、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いてもよく、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するに必要な対イオンを表す。p_1は分子全体の電荷を中和するに必要なX_1の数を表す）
【請求項２】
前記疎水性色素が化学式（２）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）



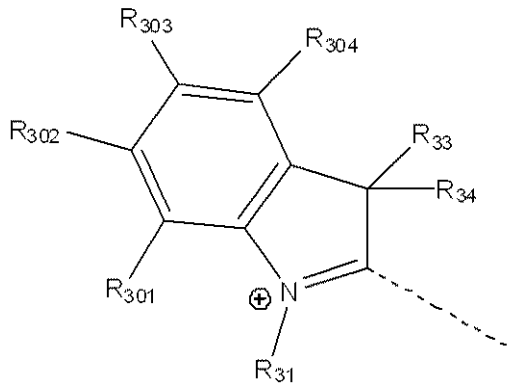
$(X_2)p_2$

（式中、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いてもよく、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するに必要な対イオンを表し、p_2は分子全体の電荷を中和するに必要なX_2の数を表し；
A_{21}は、化学式（３）及び化学式（４）で示される構造のいずれかを表し；A_{22}は、化学式（５）及び化学式（６）で示される構造のいずれかを表す）

【化３】

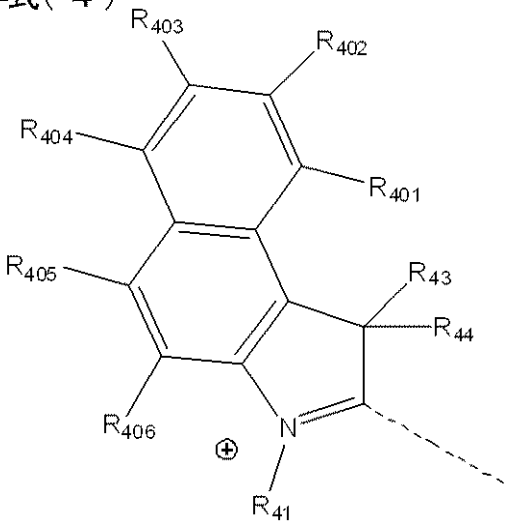
化学式（３）



（式中、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いてもよく、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）

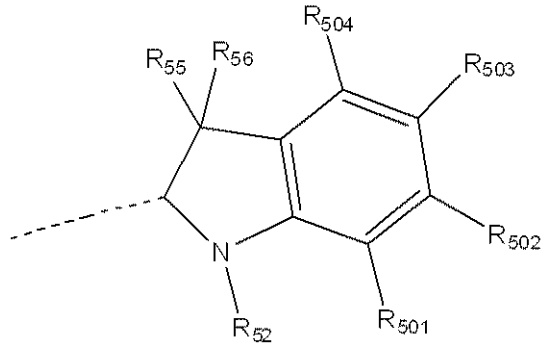
【化４】

化学式（４）



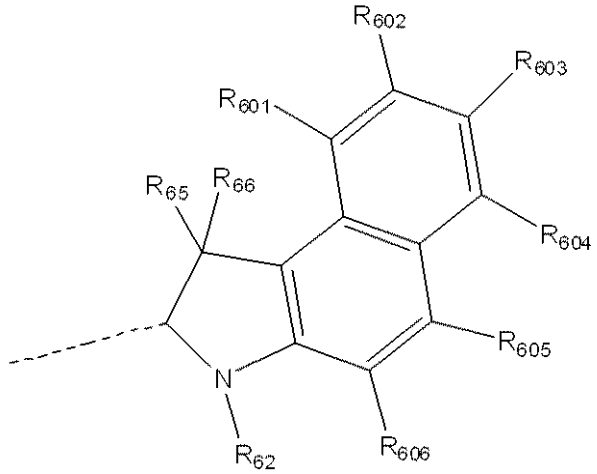
（式中、R_{41}、R_{43}、R_{44}、R_{401}、R_{402}、R_{403}、R_{404}、R_{405}、R_{406}は各々が同一でも異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数１～１８のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数１～１８のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し、
点線は、L_{21}に結合する部分を表す）

【化５】
化学式（５）



（式中、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いてもよく、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６】
化学式（６）



（式中、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いてもよく、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）

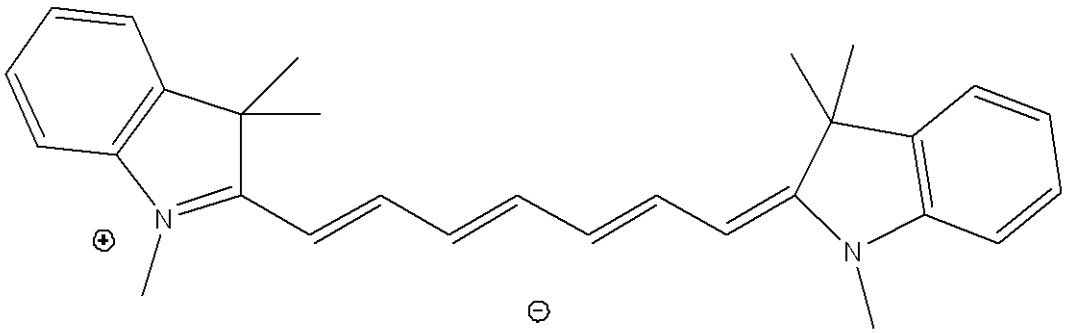
【請求項３】
前記疎水性色素のＲｆ値が０．０９以上、０．５０以下であることを特徴とする請求項１に記載の粒子。

【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）＜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－ｉｎｄ

ｏｌ－２－ｙｌｉｄｅｎｅ）－１，３，５－ｈｅｐｔａｔｒｉｅｎ－１－ｙｌ］－３，３－ｄｉｍｅｔｈｙｌ－，　ｉｏｄｉｄｅ）＜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］－エテニル］－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］ｉｎｄｏｌｉｕｍｐｅｒｃｈｌｏｒａｔｅ）＜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）＜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）＜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】

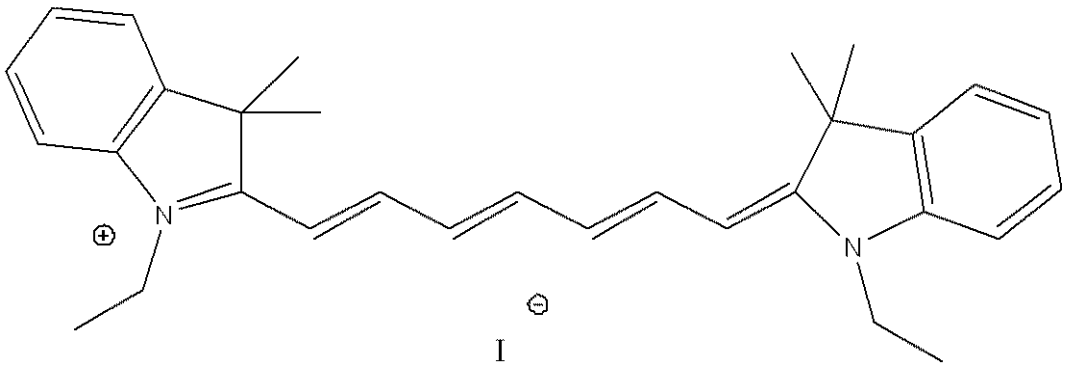
化学式（Ａ１）



I

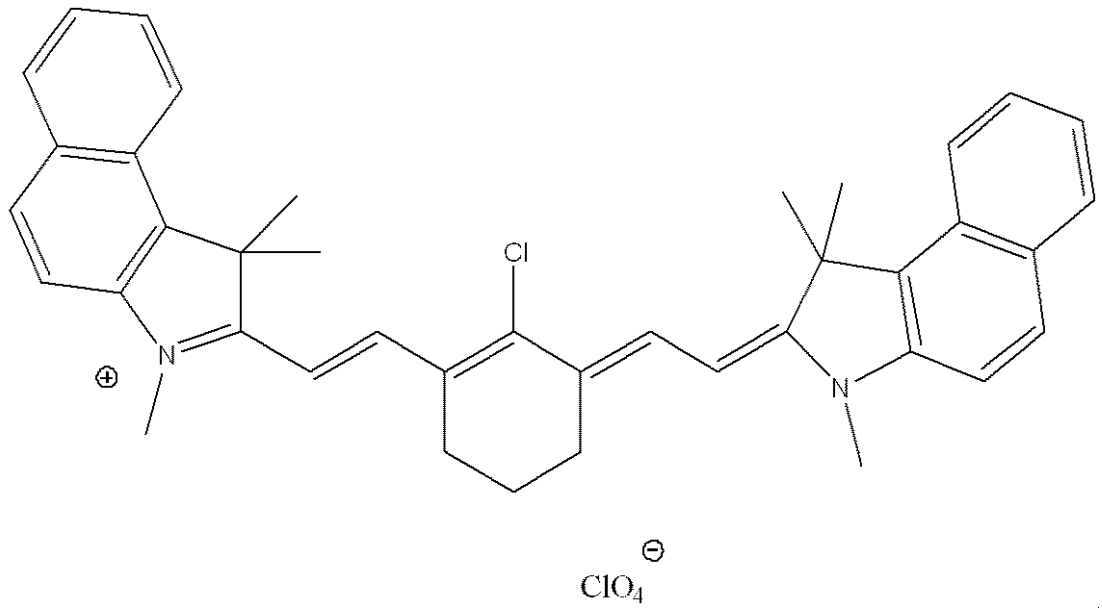
【化８】

化学式（Ａ２）

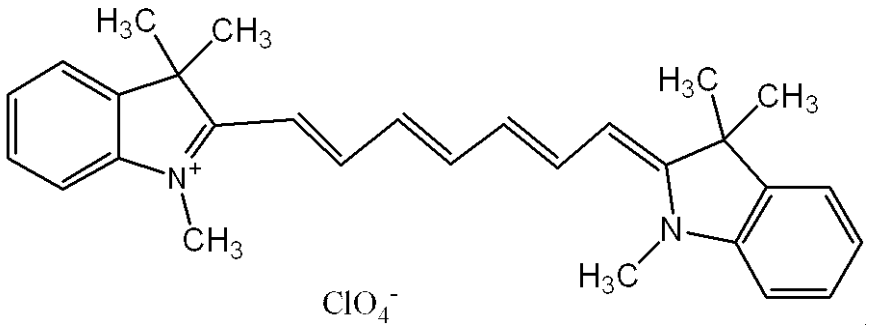


I

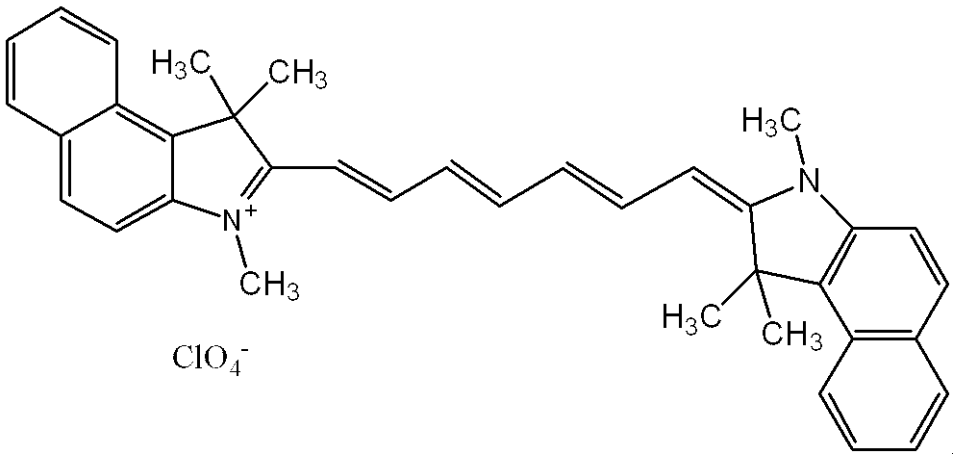
【化９】
化学式（Ａ３）



【化１０】
化学式Ｃ１

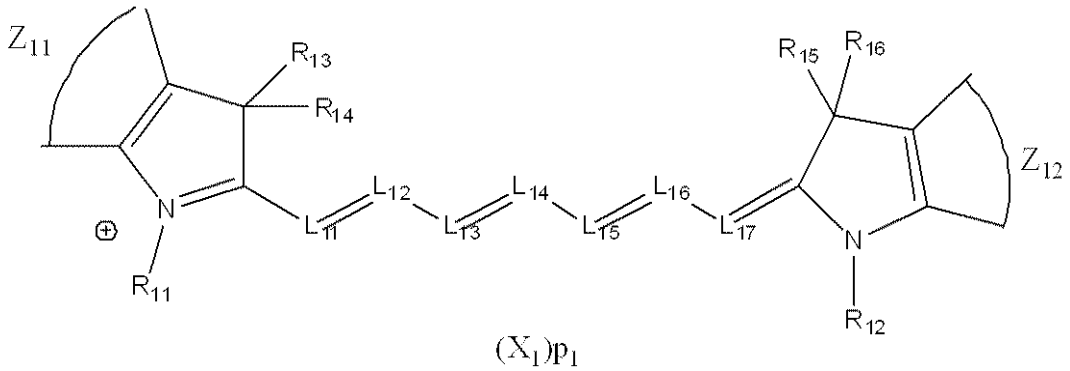


【化１１】
化学式Ｃ２



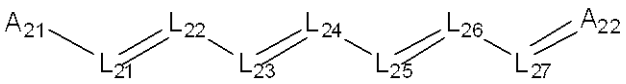
【請求項５】
請求項１に記載の粒子と分散媒とを有することを特徴とする造影剤。
【請求項６】
光音響イメージングに用いられる、請求項５に記載の造影剤。

【請求項７】
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ックス材とを有する粒子であって、前記疎水性色素が化学式（１）で示され、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１２】
化学式（１）



$(X_1)p_1$

（式中、L_{11}、L_{12}、L_{13}、L_{14}、L_{15}、L_{16}、L_{17}は各々が同一でも異なっていてもよく、CH又はCR_{17}を表し；
R_{17}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、R_{17}は、別のL_{11}、L_{12}、L_{13}、L_{14}、L_{15}、L_{16}、L_{17}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；
R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}は各々が同一でも異なっていてもよく、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いてもよく、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するに必要な対イオンを表す。p_1は分子全体の電荷を中和するに必要なX_1の数を表す）
【請求項８】
前記疎水性色素が化学式（２）示されることを特徴とする請求項７に記載の粒子。
【化１３】
化学式（２）



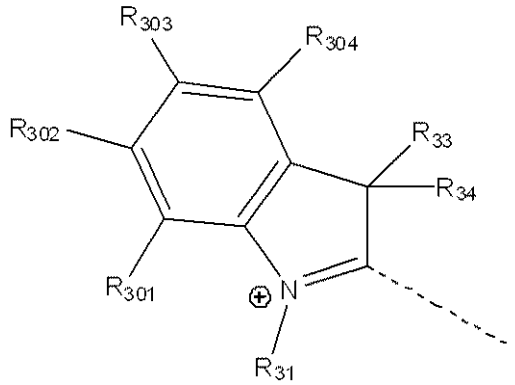
$(X_2)p_2$

（式中、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いてもよく、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するに必要な対イオンを表し、p_2は分子全体の電荷を中和するに

必要なX_2の数を表し；
A_{21}は、化学式（３）及び化学式（４）で示される構造のいずれかを表し；A_{22}は、化学式（５）及び化学式（６）で示される構造のいずれかを表す）

【化１４】

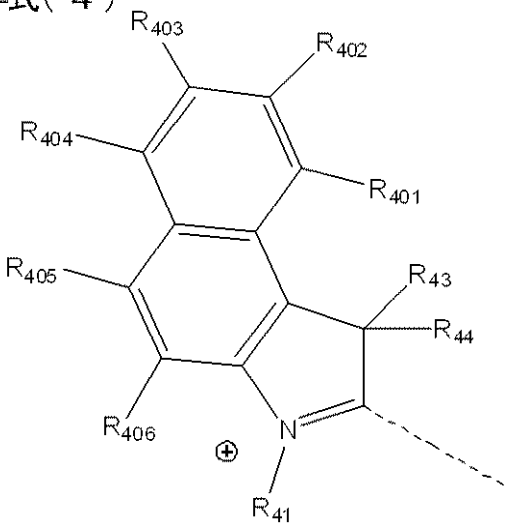
化学式（３）



（式中、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いてもよく、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）

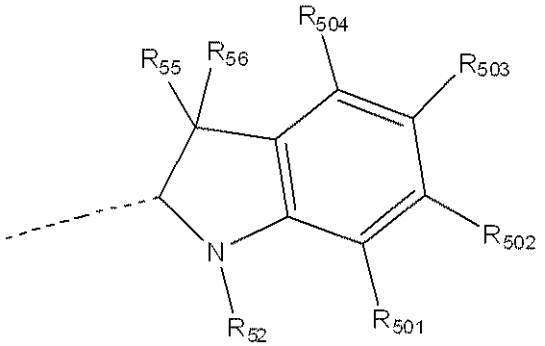
【化１５】

化学式（４）



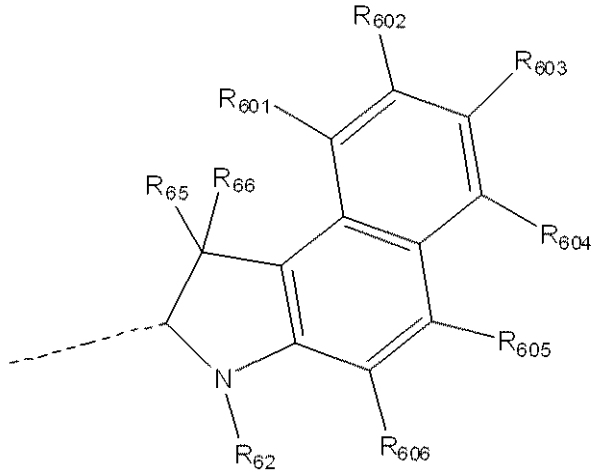
（式中、R_{41}、R_{43}、R_{44}、R_{401}、R_{402}、R_{403}、R_{404}、R_{405}、R_{406}は各々が同一でも異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数１～１８のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数１～１８のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表し、
点線は、L_{21}に結合する部分を表す）

【化１６】
化学式（５）



（式中、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いてもよく、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１７】
化学式（６）



（式中、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いてもよく、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）

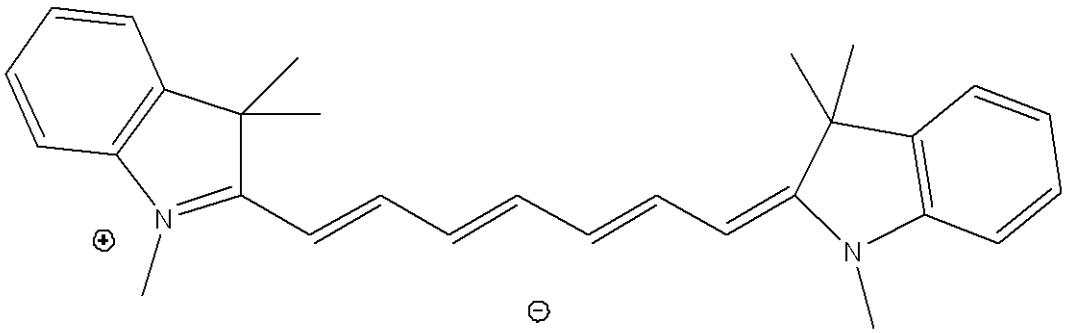
【請求項９】
前記疎水性色素のＲｆ値が０．０９以上、０．５０以下であることを特徴とする請求項７に記載の粒子。

【請求項１０】
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）＜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－ｉｎｄ

ｏｌ－２－ｙｌｉｄｅｎｅ）－１，３，５－ｈｅｐｔａｔｒｉｅｎ－１－ｙｌ］－３，３－ｄｉｍｅｔｈｙｌ－，　ｉｏｄｉｄｅ）＜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］－エテニル］－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］ｉｎｄｏｌｉｕｍｐｅｒｃｈｌｏｒａｔｅ）＜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）＜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）＜化学式（Ｃ２）＞であることを特徴とする請求項７に記載の粒子。

【化１８】

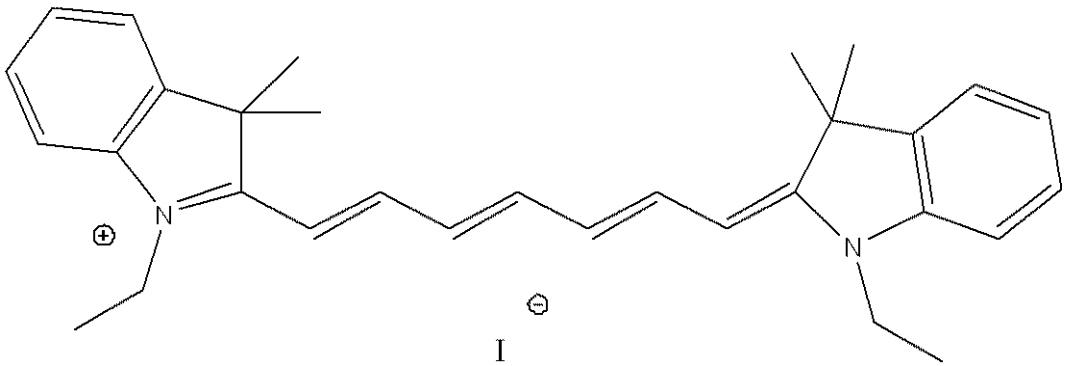
化学式（Ａ１）



I

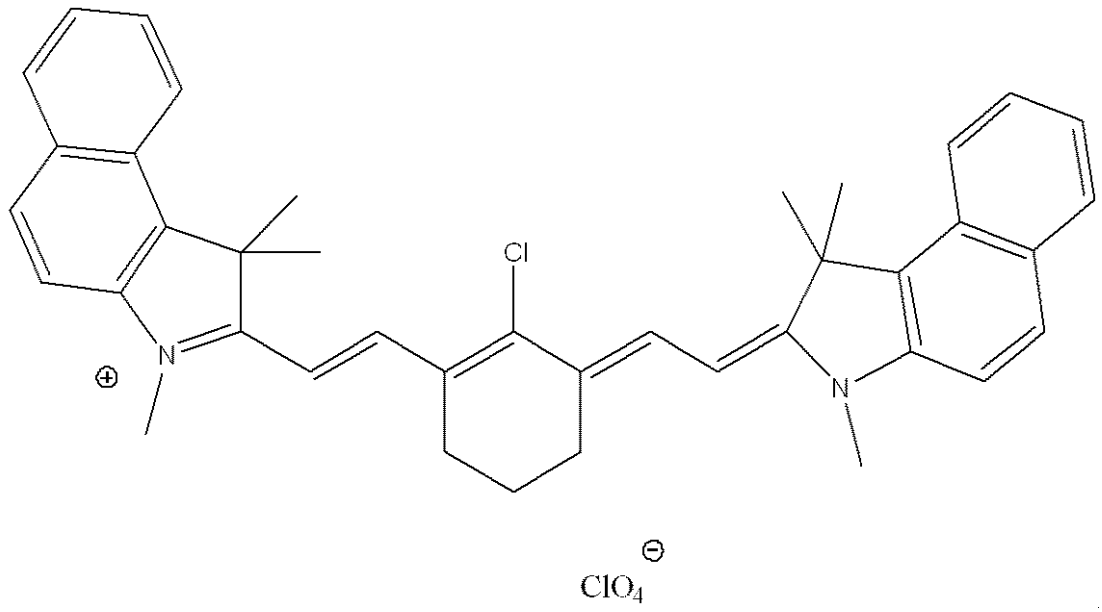
【化１９】

化学式（Ａ２）

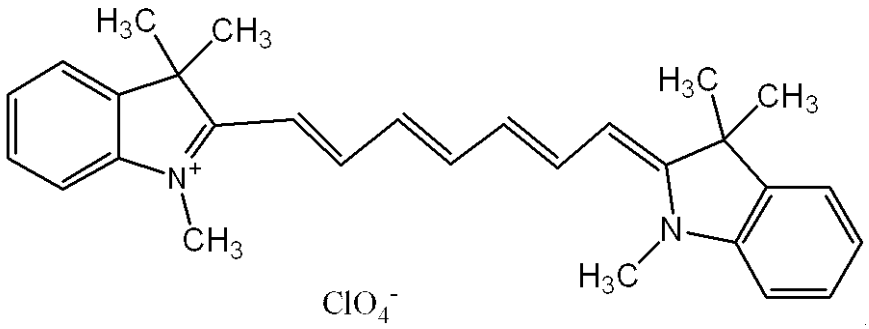


I

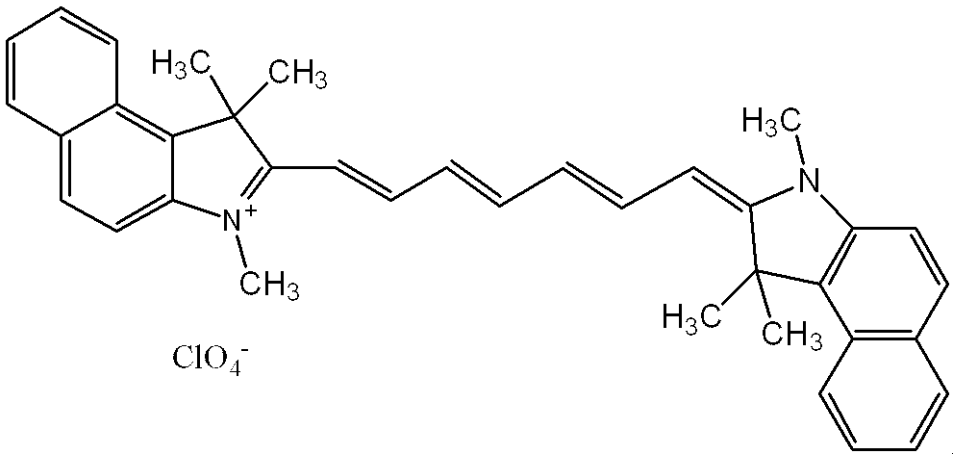
【化２０】
化学式（Ａ３）



【化２１】
化学式Ｃ１



【化２２】
化学式Ｃ２



【請求項１１】
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７に記載の粒子。
【請求項１２】

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１１に記載の粒子。

【請求項１３】

請求項７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１４】

光音響イメージングに用いられる、請求項１３に記載の造影剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、シアニン骨格を有する疎水性色素含有粒子、及びそれを有する造影剤に関するものである。

【背景技術】

【０００２】

近年、非侵襲的に診断ができるイメージング方法として、蛍光イメージング法や光音響イメージング法が注目されている。

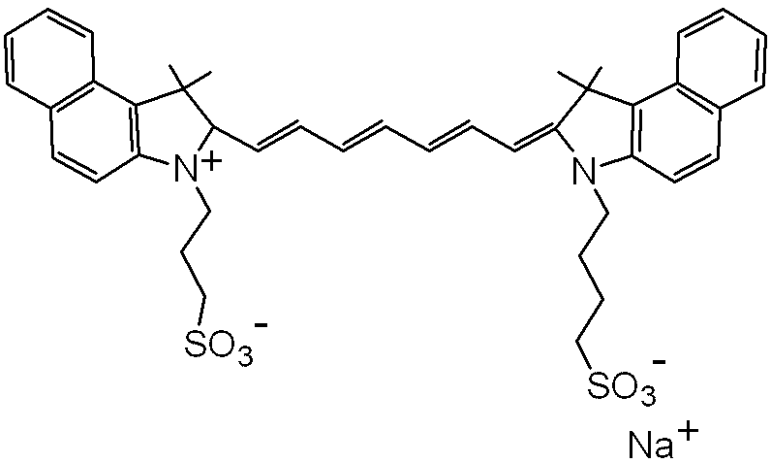
【０００３】

蛍光イメージング法は蛍光色素に光を照射し、色素が発する蛍光を検出する方法で、各種イメージングに広く用いられている。光音響イメージング法は、光を照射された測定対象の分子が放出する熱が起こす体積膨張により生じる音響波の強度と音響波の発生位置を検出することで、測定対象の画像を得る方法である。蛍光イメージング法や光音響イメージング法において、測定対象部位からの蛍光の大きさや音響波の強度を大きくするための造影剤として色素を用いることができる。

【０００４】

光を吸収することで音響波を発することが知られている色素として、インドシアニングリーン（Ｉｎｄｏｃｙａｎｉｎｅ　Ｇｒｅｅｎ、以下、ＩＣＧと略すことがある）が知られている。なお、本明細書において、ＩＣＧとはシアニン骨格を有し、下記に示される構造を有する化合物を指す。

【化１】



ただし、対イオンはＮａ＋でなくともよく、Ｈ＋あるいはＫ＋でもよい。

【０００５】

ここで、非特許文献１には、ポリビニルアルコール（Ｐｏｌｙｖｉｎｙｌ　ａｌｃｏｈｏｌ：ＰＶＡ）を界面活性剤にしてエマルション溶媒拡散法によって得たＩＣＧ含有乳酸－グリコール酸共重合体（ｐｏｌｙ（ｌａｃｔｉｄｅ－ｃｏ－ｇｌｙｃｏｌｉｄｅ：以下ＰＬＧＡと略すことがある）粒子が開示されている。

【先行技術文献】

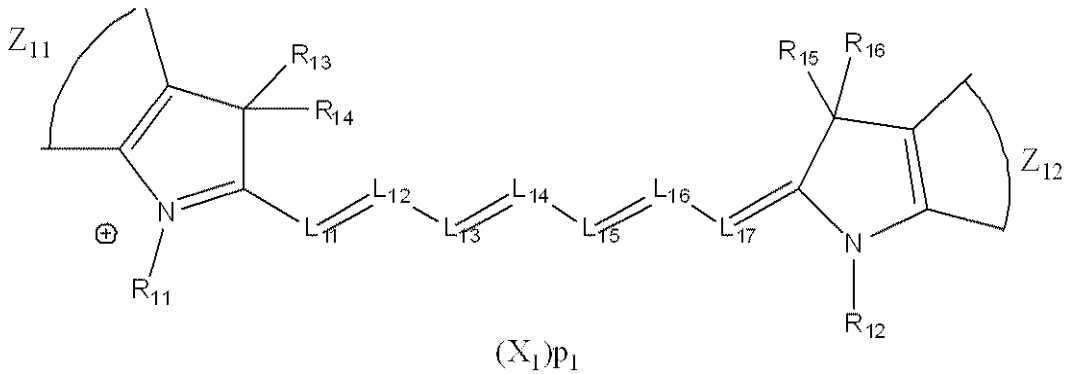
【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈｏｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｐｈ

ｏｔｏｂｉｏｌｏｇｙ Ｂ：Ｂｉｏｌｏｇｙ，７４（２００４）２９－３８
【非特許文献２】Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ．２０１１ Ａｐｒ７（２），２２８－３７
【非特許文献３】Ｐｒｏｃ． ＳＰＩＥ ７５７６， ７５７６１Ｈ （２０１０）

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
しかし、非特許文献１に開示されたＩＣＧを含有する粒子には、ＩＣＧが親水性の官能基を有する色素であるため、血清などの水溶液中では、ＩＣＧが粒子外へと漏出するという問題がある。
【０００８】
そこで本発明は、シアニン骨格を有する疎水性色素を用いることで、血清などの水溶液中においても、色素を粒子内に安定に保持することのできる粒子を提供することを目的とする。
【課題を解決するための手段】
【０００９】
第一の本発明は、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、前記疎水性色素が化学式（１）で示され、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に関する。
第二の本発明は、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ックス材とを有する粒子であって、前記疎水性色素が化学式（１）で示されることを特徴とする粒子に関する。
【化２】
化学式（１）



$(X_1)p_1$

（式中、L_{11}、L_{12}、L_{13}、L_{14}、L_{15}、L_{16}、L_{17}は各々が同一でも異なっていてもよく、CH又はCR_{17}を表し；
R_{17}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、R_{17}は、別のL_{11}、L_{12}、L_{13}、L_{14}、L_{15}、L_{16}、L_{17}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；
R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16} は各々が同一でも異なっていてもよく、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いてもよく、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するに必要な対イオンを表す。p_1は分子全体の電荷を中和するに

必要なX_1の数を表す）

【発明の効果】

【００１０】

本発明は、シアニン骨格を有する疎水性色素を用いることで、血清などの水溶液中においても、色素を粒子内に安定に保持することのできる粒子を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】本発明の実施形態１に係る粒子について説明するための図である。

【図２】本発明の実施形態２に係る粒子について説明するための図である。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

以下、本発明の実施形態について説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。最初に、実施形態１～２で共通の内容について説明する。

【００１３】

（シアニン骨格を有する疎水性色素）

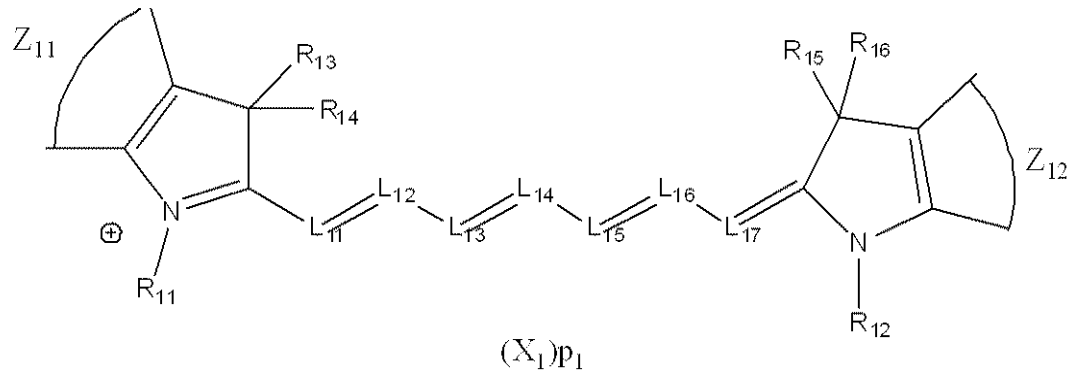
本発明において色素とは、６００ｎｍ乃至１３００ｎｍの範囲に含まれる波長の光を吸収することのできる化合物と定義する。

また、本実施形態において疎水性の色素とは、実施例で後述する薄層液体クロマトグラフィー（以下、ＴＬＣと略すことがある）法によって算出したＲｆ値が０．０９以上、０．５０以下である色素と定義する。

本実施形態においてシアニン骨格を有する疎水性色素の構造は、下記の化学式（１）で示される。

【化３】

化学式（１）



$(X_1)p_1$

（式中、L_{11}、L_{12}、L_{13}、L_{14}、L_{15}、L_{16}、L_{17}は各々が同一でも異なっていてもよく、CH又はCR_{17}を表す。

ここでR_{17}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。また、R_{17}は、別のL_{11}、L_{12}、L_{13}、L_{14}、L_{15}、L_{16}、L_{17}に結合して存在するアルキル基、例えば、メチレン基、ジメチレン基又はトリメチレン基と共に、４員環～６員環を形成していてもよい。

R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}は各々が同一でも異なっていてもよく、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す。

Z_{11}、Z_{12}は同一でも異なっていてもよく、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す。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い。

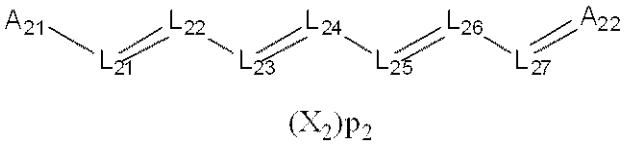
X_1は分子の電荷を中和するに必要な対イオンを表す。p_1は分子全体の電荷を中和するに必要なX_1の数を表す。）

【００１４】

本実施形態に係る疎水性の色素は、下記の化学式（２）で示される構造を有することが好ましい。

【化４】

化学式（２）



$(X_2)p_2$

（式中、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いてもよく、CH又はCR_{27}を表す。

ここで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る。

また、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員環を形成していてもよい。

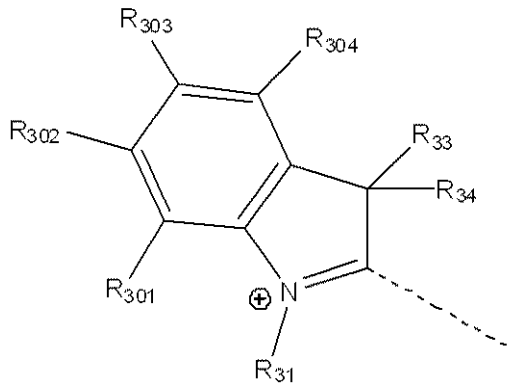
X_2は分子の電荷を中和するに必要な対イオンを表す。p_2は分子全体の電荷を中和するに必要なX_2の数を表す。

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

【００１５】

【化５】

化学式（３）



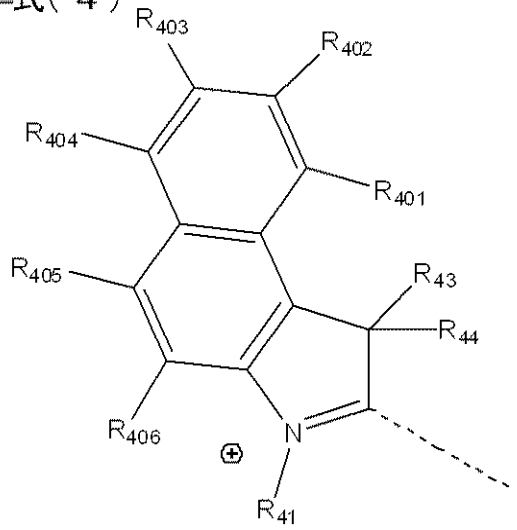
R_{31}、R_{33}、R_{34}、R_{301}、R_{302}、R_{303}、R_{304}は各々が同一でも異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数１～１８のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数１～１８のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表す。

点線は、L_{21}に結合する部分を表す。

【００１６】

【化６】

化学式（４）



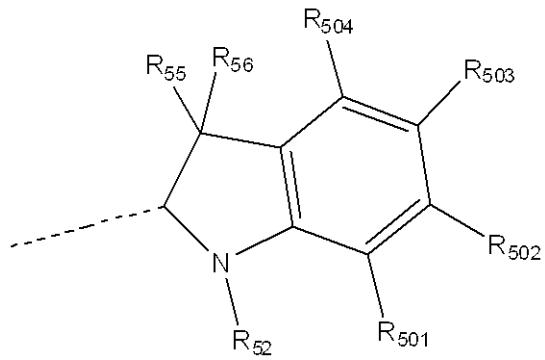
R_{41}、R_{43}、R_{44}、R_{401}、R_{402}、R_{403}、R_{404}、R_{405}、R_{406}は各々が同一でも異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数１～１８のアルキル基若しくは芳香族基であってであってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数１～１８のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表す。

点線は、L_{21}に結合する部分を表す。

【００１７】

【化７】

化学式（５）

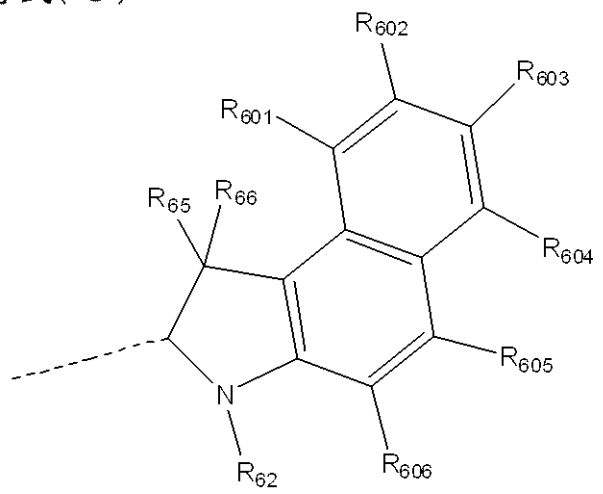


R_{52}、R_{55}、R_{56}、R_{501}、R_{502}、R_{503}、R_{504}は各々が同一でも異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数１～１８のアルキル基若しくは芳香族基であってハロゲン原子、アセトキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、又は炭素数１～１８のアルキル基から選択される一若しくは複数の官能基で置換されているか若しくは未置換のものを表す。

点線は、L_{27}に結合する部分を表す。

【００１８】

【化８】
化学式（６）



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いてもよく、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す。

点線は、L_{27}に結合する部分を表す。

【００１９】

本実施形態に係る疎水性の色素は、共役二重結合を有するため、特定の波長の光を吸収することができ、光音響イメージングや蛍光イメージングに用いることが可能である。

【００２０】

また、本実施形態に係る疎水性の色素は、６００ｎｍ乃至１３００ｎｍの範囲から選択される少なくとも１つの波長におけるモル吸光係数が$10^{6}M^{-1}cm^{-1}$以上であることが好ましい。

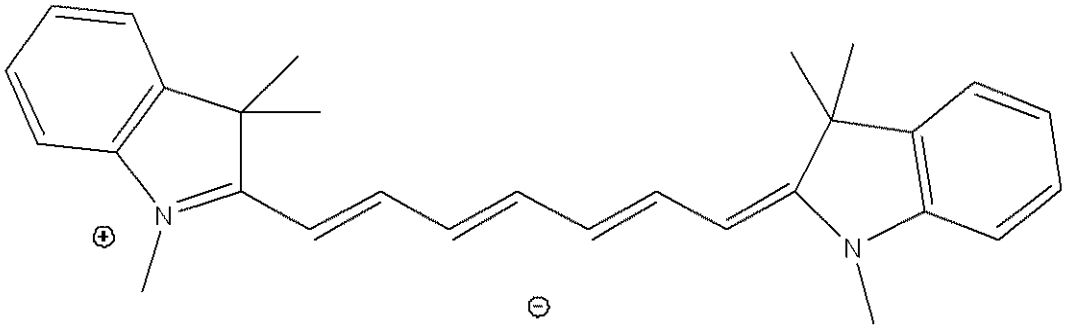
【００２１】

前記シアニン骨格を有する疎水性色素としては、例えば、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）＜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）＜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］－エテニル］－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］ｉｎｄｏｌｉｕｍｐｅｒｃｈｌｏｒａｔｅ）＜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）＜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）＜化学式（Ｃ２）＞を挙げることが出来る。

【化９】

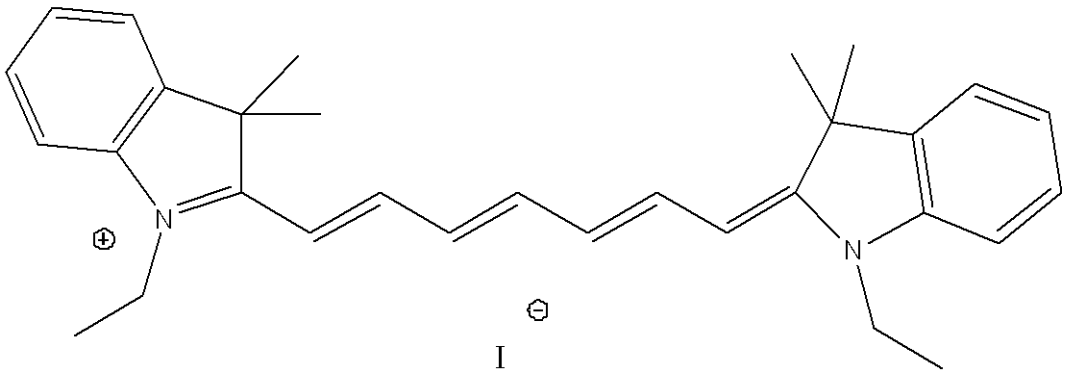
化学式（Ａ１）



I

【化１０】

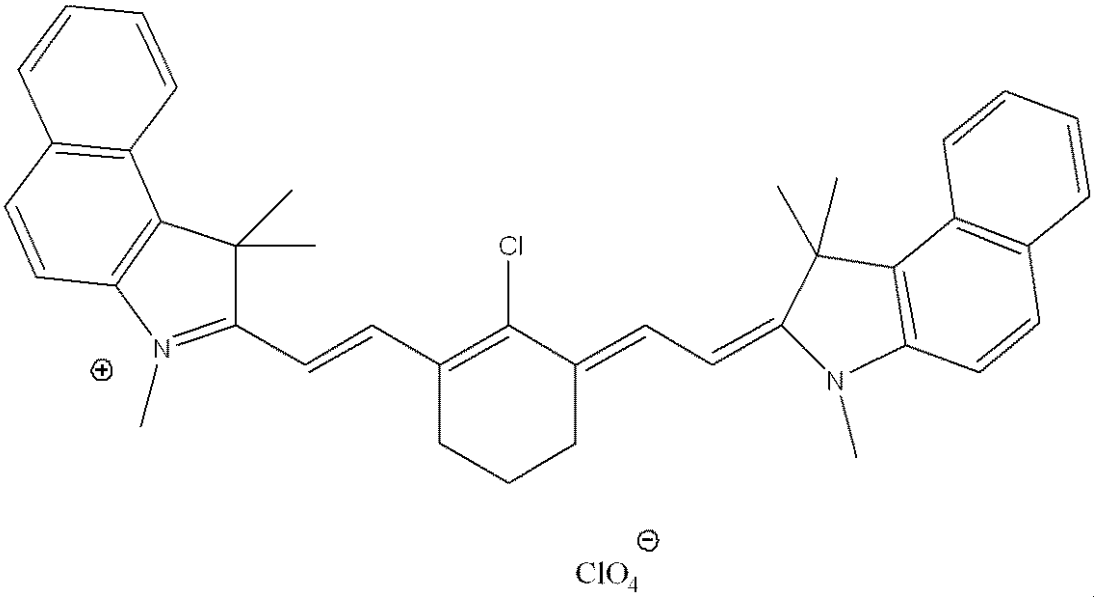
化学式（Ａ２）



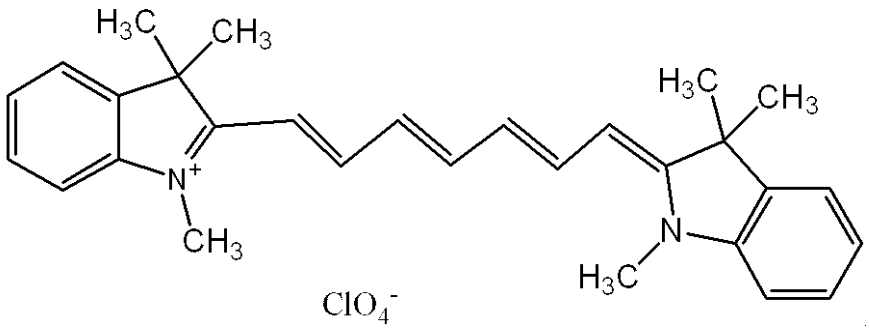
I

【化１１】

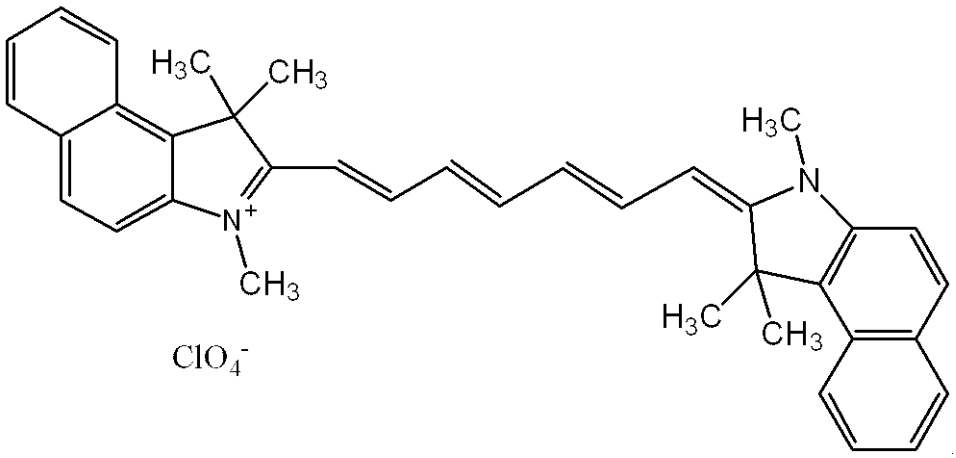
化学式（Ａ３）



【化１２】
化学式Ｃ１



【化１３】
化学式Ｃ２



【００２２】
（界面活性剤）
本実施形態１に係る粒子は、界面活性剤を有している。本実施形態２に係る粒子は、粒子表面が界面活性剤で保護されていても良い。
本実施形態における界面活性剤としては、特に限定されることはなく、粒子を形成することができればいかなるものでもよい。例えば非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、高分子界面活性剤又はリン脂質等を使用することができる。これらの界面活性剤は、１種類のみを用いてもよいし、２種類以上を用いてもよい。
【００２３】
前記非イオン性界面活性剤としては、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等のポリオキシエチレンソルビタン系脂肪酸エステル、Ｂｒｉｊ（登録商標）３５、Ｂｒｉｊ（登録商標）５８、Ｂｒｉｊ（登録商標）７６、Ｂｒｉｊ（登録商標）９８、Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標） Ｘ－１００、Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標） Ｘ－１１４、Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標） Ｘ－３０５、Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標） Ｎ－１０１、Ｎｏｎｉｄｅｔ（登録商標） Ｐ－４０、ＩＧＥＰＡＬ（登録商標） ＣＯ５３０、ＩＧＥＰＡＬ（登録商標） ＣＯ６３０、ＩＧＥＰＡＬ（登録商標） ＣＯ７２０並びにＩＧＥＰＡＬ（登録商標） ＣＯ７３０等を挙げることができる。
【００２４】
また、前記アニオン性界面活性剤としては、ドデシル硫酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホネート、デシルベンゼンスルホネート、ウンデシルベンゼンスルホネート、トリデシルベンゼンスルホネート、ノニルベンゼンスルホネート並びにこれらのナトリウム、カリウム及びアンモニウム塩等を挙げることができる。

【００２５】
また、前記カチオン性界面活性剤としては、セチルトリメチルアンモニウムブロミド、塩化ヘキサデシルピリジニウム、塩化ドデシルトリメチルアンモニウム及び塩化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム等を挙げることができる。
【００２６】
また、前記高分子界面活性剤としては、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール及びゼラチン等を挙げることができる。ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールの市販品としては、プルロニックF68（BASF社製）、プルロニックF127（BASF社製）等を挙げることができる。
【００２７】
前記リン脂質としては、アミノ基、ＮＨＳ基、マレイミド又はメトキシ基のいずれかの官能基とＰＥＧ鎖を有するホスファチジル系リン脂質を挙げることができる。
【００２８】
ホスファチジル系リン脂質としては、３－（Ｎ－ｓｕｃｃｉｎｉｍｉｄｙｌｏｘｙｇｌｕｔａｒｙｌ）ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ，ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅｇｌｙｃｏｌ－ｃａｒｂａｍｙｌ ｄｉｓｔｅａｒｏｙｌｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｙｌ－ｅｔｈａｎｏｌａｍｉｎｅ（ＤＳＰＥ－ＰＥＧ－ＮＨＳ）、Ｎ－（３－ｍａｌｅｉｍｉｄｅ－１－ｏｘｏｐｒｏｐｙｌ）ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅｇｌｙｃｏｌ－ｃａｒｂａｍｙｌ ｄｉｓｔｅａｒｏｙｌｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｙｌ－ｅｔｈａｎｏｌａｍｉｎｅ（ＤＳＰＥ－ＰＥＧ－ＭＡＬ）、Ｎ－（ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅｇｌｙｃｏｌ）－ｃａｒｂａｍｙｌ ｄｉｓｔｅａｒｏｙｌｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｙｌ－ｅｔｈａｎｏｌａｍｉｎｅ（ＤＳＰＥ－ＰＥＧ－ＮＨ２）、Ｎ－（Ｃａｒｂｏｎｙｌ－ｍｅｔｈｏｘｙｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅｇｌｙｃｏｌ ２０００）－１，２－ｄｉｓｔｅａｒｏｙｌ－ｓｎ－ｇｌｙｃｅｒｏ－３－ｐｈｏｓｐｈｏｅｔｈａｎｏｌａｍｉｎｅ，ｓｏｄｉｕｍ ｓａｌｔ（ＳＵＮＢＲＩＧＨＴ ＤＳＰＥ－０２０ＣＮ）、Ｎ－（Ｃａｒｂｏｎｙｌ－ｍｅｔｈｏｘｙｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅｇｌｙｃｏｌ ５０００）－１，２－ｄｉｓｔｅａｒｏｙｌ－ｓｎ－ｇｌｙｃｅｒｏ－３－ｐｈｏｓｐｈｏｅｔｈａｎｏｌａｍｉｎｅ，ｓｏｄｉｕｍ ｓａｌｔ（ＳＵＮＢＲＩＧＨＴ ＤＳＰＥ－０５０ＣＮ）等を挙げることができる。
【００２９】
（粒子の製造方法）
本発明の粒子の製造方法としては、公知の方法を利用することが出来る。例えば、Ｎａｎｏｅｍｕｌｓｉｏｎ法、Ｎａｎｏｐｒｅｃｉｐｉｔａｔｉｏｎ法等を挙げることが出来る。
【００３０】
本製造方法で用いる溶媒としては、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒類、及びピリジン誘導体を挙げることが出来る。これらの溶媒は、単独で使用してもよく、任意に混合して使用してもよい。
【００３１】
Ｎａｎｏｅｍｕｌｓｉｏｎ法においては、従来公知の乳化手法によってエマルションを調製することが可能である。従来公知の方法とは、例えば、断続振とう法、プロペラ型攪拌機、タービン型攪拌機等のミキサーを利用する攪拌法、コロイドミル法、ホモジナイザー法、超音波照射法等がある。これらの方法は、単独で用いることも、あるいは複数を組み合わせて用いることも可能である。また、エマルションは１段階の乳化によって調製しても良いし、多段階の乳化によって調製しても良い。但し、乳化手法は、本発明の目的を達成できる範囲において上記手法に限定されない。

【００３２】
Ｎａｎｏｐｒｅｃｉｐｉｔａｔｉｏｎ法においては、従来公知の、界面活性剤分散水溶液に有機溶媒分散液を混合し撹拌する方法、あるいは、有機溶媒分散液に界面活性剤分散水溶液を混合し撹拌する方法によって粒子を調製することが可能である。
【００３３】
（シアニン骨格を有する疎水性色素を含む材料を溶解させた有機溶媒分散液）
Ｎａｎｏｅｍｕｌｓｉｏｎ法における、使用する界面活性剤分散水溶液と有機溶媒分散液の重量比としては、水中油（Ｏ／Ｗ）型のエマルションを形成することができれば特に限定はない。好ましくは、有機溶媒分散液と水溶液の重量比が、１：２～１：１０００となる範囲である。
【００３４】
Ｎａｎｏｐｒｅｃｉｐｉｔａｔｉｏｎ法における、使用する界面活性剤分散水溶液と有機溶媒分散液の重量比としては、粒子を回収することが出来れば特に限定はない。好ましくは、有機溶媒分散液と水溶液の重量比が、１：１～１：１０００となる範囲である。
【００３５】
（粒子分散液中からの有機溶媒留去）
留去は、従来知られる何れの方法でも実施可能であるが、加熱によって除去する方法、あるいはエバポレーター等の減圧装置を利用した方法を挙げることができる。
Ｎａｎｏｅｍｕｌｓｉｏｎ法において、加熱による除去の場合の加熱温度は、Ｏ／Ｗ型のエマルションを維持できれば特に限定されないが、好ましい温度は０℃から８０℃の範囲である。
Ｎａｎｏｐｒｅｃｉｐｉｔａｔｉｏｎ法において、加熱による除去の場合の加熱温度は、粒子の収率が低下する高次凝集が防げれば特に限定されないが、好ましい温度は０℃から８０℃の範囲である。
但し、留去は、本発明の目的を達成できる範囲において上記手法に限定されない。
【００３６】
（粒子分散液の精製）
作製した粒子分散液の精製は、従来知られる何れの方法でも実施可能である。例えば、サイズ排除カラムクロマトグラフィー法、限外濾過法、透析法、遠心分離法を挙げることが出来る。
但し、精製方法は、本発明の目的を達成できる範囲において上記手法に限定されない。
【００３７】
（粒子）
本実施形態に係る粒子は、上記のシアニン骨格を有する疎水性色素を有した粒子であればどのような形状でもよく、真球状、楕円状、平面状、一次元のひも状などのいずれでもよい。本実施形態に係る粒子のサイズ（粒径）は特に制限されないが、１ｎｍ以上２００ｎｍ以下であることが好ましい。
【００３８】
（造影剤）
本実施形態に係る造影剤は、上記の本実施形態に係る粒子と、分散媒を有する。上記の分散媒は、液状の物質であり、例えば生理食塩水、注射用蒸留水、リン酸緩衝生理食塩水（Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ ｂｕｆｆｅｒｅｄ ｓａｌｉｎｅ、以下ＰＢＳと略すことがある）などが挙げられる。また本実施形態に係る造影剤は、必要に応じて薬理上許容できる添加物を有していても良い。
本実施形態に係る造影剤は、上記粒子を分散媒に予め分散させておいてもよいし、本実施形態に係る粒子と分散媒とをキットにしておき、生体内に投与する前に粒子を分散媒に分散させて使用してもよい。
本実施形態に係る粒子は、疎水性色素が漏出しにくいため、粒子内に疎水性色素が多く含まれる。含まれる色素が多いほど光吸収量が増加するため、本実施形態に係る粒子は、後述するように、光音響イメージング用途、あるいは、蛍光イメージング用途として好適

である。なお、濃度消光が生じるほどの多くの量の疎水性色素が含まれる場合は、本実施形態に係る粒子は、光音響イメージング用途としてさらに好適である。

【００３９】

（光音響イメージング法）

本実施形態に係る造影剤は、光音響イメージング法に用いることができる。なお、本明細書において、光音響イメージングは、光音響トモグラフィー（断層撮影法）を含む概念である。本実施形態に係る造影剤を用いた光音響イメージング法は、本実施形態に係る造影剤を検体もしくは前記検体から得られる試料に投与する工程と、前記検体もしくは前記検体から得られる試料にパルス光を照射する工程と、前記検体内もしくは前記検体から得られる試料内に存在する前記粒子由来物質の光音響信号を測定する工程と、を少なくとも有することを特徴とする。

【００４０】

本実施形態に係る造影剤を用いた光音響イメージング法の一例は以下の通りである。すなわち、本実施形態に係る造影剤を検体に投与し、あるいは前記検体より得られた臓器等の試料に添加する。なお、前記検体とは、ヒト、実験動物やペット等、その他、特に限定されることなく、あらゆる生物を指し、前記検体中もしくは検体より得られた試料としては、臓器、組織、組織切片、細胞、細胞溶解物などを挙げることができる。前記粒子の投与あるいは添加後、前記検体等に対し近赤外波長域のレーザーパルス光を照射する。

【００４１】

本実施形態に係る光音響イメージング法において、照射される光の波長は使用するレーザー光源により選択することが可能である。本実施形態に係る光音響イメージング法においては、効率良く音響信号を取得するために、生体内における光の吸収、拡散の影響が少ない「生体の窓」と呼ばれる６００ｎｍ乃至１３００ｎｍの、近赤外光領域の波長の光を照射することが好ましい。

【００４２】

本実施形態に係る造影剤からの光音響信号（音響波）を、音響波検出器、例えば圧電トランスデューサで検出し、電気信号に変換する。この音響波検出器より得られた電気信号に基づき、前記検体等の内の吸収体の位置や大きさ、あるいはモル吸光係数などの光学特性値分布を計算することができる。例えば、造影剤が基準とする閾値以上で検出されれば、その検体に前記粒子由来物質が存在すると推定され、又は、前記検体より得られた試料に前記粒子由来の物質が存在すると推定することができる。

【００４３】

本発明では、色素の漏出を抑制することで、色素の集積による消光を起こさせ、照射されたパルス光のエネルギーが蛍光発光に用いられることを防ぎ、より多くの熱エネルギーに変換することができる。そのため、より効率的に音響信号を取得することが可能となる。

【００４４】

（蛍光イメージング法）

本実施形態に係る造影剤は、蛍光イメージング法に用いることもできる。本実施形態に係る造影剤を用いた蛍光イメージング法は、本実施形態に係る造影剤を検体もしくは前記検体から得られる試料に投与する工程と、前記検体もしくは前記検体から得られる試料に光を照射する工程と、前記検体内もしくは前記検体から得られる試料内に存在する前記粒子由来物質の蛍光を測定する工程と、を少なくとも有することを特徴とする。

本実施形態に係る造影剤を用いた蛍光イメージング法の一例は以下の通りである。すなわち、本実施形態に係る造影剤を検体に投与し、あるいは前記検体より得られた臓器等の試料に添加する。なお、前記検体とは、ヒト、実験動物やペット等、その他、特に限定されることなく、あらゆる生物を指し、前記検体中もしくは検体より得られた試料としては、臓器、組織、組織切片、細胞、細胞溶解物などを挙げることができる。前記粒子の投与あるいは添加後、前記検体等に対し近赤外波長域の光を照射する。

【００４５】

本実施形態に係る光音響イメージング法において、照射される光の波長は使用するレーザー光源により選択することが可能である。本実施形態に係る蛍光イメージング法においては、効率良く音響信号を取得するために、生体内における光の吸収、拡散の影響が少ない「生体の窓」と呼ばれる６００ｎｍ乃至１３００ｎｍの、近赤外光領域の波長の光を照射することが好ましい。

【００４６】

本実施形態に係る造影剤からの蛍光を蛍光検出器で検出し、電気信号に変換する。この蛍光検出器より得られた電気信号に基づき、前記検体等の内の吸収体の位置や大きさを計算することができる。例えば、造影剤が基準とする閾値以上で検出されれば、その検体に前記粒子由来物質が存在すると推定され、又は、前記検体より得られた試料に前記粒子由来の物質が存在すると推定することができる。

【００４７】

以下に、各実施形態について説明する。

【００４８】

＜実施形態１＞

（実施形態１の構成）

本実施形態に係る粒子は、図１に示すように、シアニン骨格を有する疎水性色素１００１、粒子表面には界面活性剤１００３を有する粒子であって、前記疎水性色素が化学式（１）で示されることを特徴とする。

本実施形態に係るシアニン骨格を有する疎水性色素は、前述のように、疎水性が高い構造を有し、また、親水性の官能基を有していないことから、血清などの水溶液中においても、粒子外に漏出しにくい。また、色素どうしが疎水的に相互作用すると考えられる。そのため、血清中において粒子から色素が漏出しにくくなる。

【００４９】

（シアニン骨格を有する疎水性色素を含む材料を溶解させた有機溶媒分散液中の材料濃度）

有機溶媒分散液中におけるシアニン骨格を有する疎水性色素の濃度はこれらが溶解する範囲であれば特に限定されない。好ましい濃度として、シアニン骨格を有する疎水性色素の好ましい濃度として、０．０００５～３００ｍｇ／ｍＬとすることができる。

【００５０】

＜実施形態２＞

（実施形態２の構成）

本実施形態に係る粒子は、図２に示すように、シアニン骨格を有する疎水性色素１０１と、前記疎水性色素を内包するマトリックス材１０２とを有する粒子であって、前記疎水性色素が化学式（１）で示されることを特徴とする。なお、粒子表面には界面活性剤１０３を有していてもよい。

本実施形態に係るシアニン骨格を有する疎水性色素は、前述のように、疎水性が高い構造を有し、また、親水性の官能基を有していないことから、血清などの水溶液中においても、粒子外に漏出しにくい。また、マトリックス材として疎水性のポリマー、例えばポリ乳酸・グリコール酸共重合体（以下、ＰＬＧＡと略すことがある）を用いる場合、ＰＬＧＡと色素とが疎水的に相互作用すると考えられる。そのために、血清中において粒子から色素が単独で漏出しにくくなる。

また、色素が疎水的なマトリックス材と相溶し、均一に分散することにより、色素当たりの光吸収量が増加し、色素あたりの光音響信号強度が大きくなる。

【００５１】

（マトリックス材）

上記のマトリックス材とは、上記シアニン骨格を有する疎水性の色素を内包できるものであればどのようなものでもよいが、疎水性の色素と疎水性相互作用が大きくなり、色素の漏出をより効率的に防げるため、疎水性のポリマーを用いることが好ましい。

【００５２】

（疎水性のポリマー）
本実施形態における疎水性のポリマーの例としては、ヒドロキシカルボン酸を有する炭素数６以下のモノマーからなるホモポリマー又は２種類以上の前記モノマーからなるコポリマーなどが挙げられる。
【００５３】
本実施形態に係る造影剤を生体内に投与する場合、長期にわたって造影剤が生体内に残らないように、疎水性ポリマーとしては、ヒドロキシカルボン酸を有する炭素数６以下のモノマーからなるポリマーを用いることが好ましい。これは、ヒドロキシカルボン酸を有する炭素数６以下のモノマーからなるポリマーは、生体内の酵素によって切断されるエステル結合を有するからである。エステル結合を切断されたポリマーは代謝されやすいため、生体内に残りにくい。
【００５４】
ヒドロキシカルボン酸を有する炭素数６以下のモノマーからなるポリマーとしては、ポリ乳酸（polylactic acid：ＰＬＡ）、ポリグリコール酸（Polyglycolic acid：ＰＧＡ）、ポリ乳酸－グリコール酸共重合体（poly(lactide-co-glycolide) copolymers：ＰＬＧＡ）などが挙げられる。
【００５５】
疎水性のポリマーは、親水性の部分を有していてもよい。このようなポリマーとしては、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸エチル、ポリメタクリル酸ブチル、ポリメタクリル酸イソブチルなどが挙げられる。
【００５６】
上記疎水性のポリマーの重量平均分子量は２０００乃至１０００００００であることが好ましく、１００００乃至６０００００であることがさらに好ましい。
【００５７】
本実施形態に係る粒子におけるマトリックス材として特に好ましいのは、ＰＬＧＡである。ＰＬＧＡは加水分解を受けやすい性質から、不要となった際に生体内に蓄積しにくく対外へ排出される効果が期待される。ＰＬＧＡの乳酸：グリコール酸組成比は、特に限定されることはなく、任意の割合のＰＬＧＡを使用することができるが、例えば、乳酸：グリコール酸組成比が２５：７５、５０：５０及び７５：２５のＰＬＧＡを挙げることができる。前記ＰＬＧＡを構成する乳酸は、Ｄ－体、Ｌ－体、ラセミ体等のこれらの混合体のいずれのものも使用することができる。
【００５８】
（シアニン骨格を有する疎水性色素を含む材料を溶解させた有機溶媒分散液中の材料濃度）
有機溶媒分散液中におけるポリマー及びシアニン骨格を有する疎水性色素の濃度はこれらが溶解する範囲であれば特に限定されない。好ましい濃度として、ポリマーについては０．３～１００ｍｇ／ｍＬとすることができる。また、シアニン骨格を有する疎水性色素の好ましい濃度として、０．０００５～３００ｍｇ／ｍＬとすることができる。
【００５９】
また、有機溶媒分散液中におけるシアニン骨格を有する疎水性色素とポリマーの重量比は、好ましくは、１００：１～１：１０００の範囲である。
【実施例】
【００６０】
以下に、本発明の特徴をさらに明らかにするために実施例に沿って本発明を説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではなく、材料、組成条件、反応条件等は、同様な機能、効果を有する造影剤が得られる範囲で自由に変えることが出来る。
【００６１】
（回収方法）
遠心分離操作は、微量高速冷却遠心機（株式会社トミー精工製、ＭＸ－３００）を用いて行った。超遠心分離操作は、小形超遠心機（日立工機株式会社製、ＣＳ１５０ＧＸＬ）

を用いて行った。
【００６２】
（分析方法）
粒径測定は、動的光散乱解析装置（大塚電子製、ＥＬＳＺ－２）を用いて行った。
光源として半導体レーザーを用いて測定を行い、キュムラント径の値を粒径として採用した。
吸光度測定は、ＵＶ－ＶＩＳ－ＮＩＲ測定装置（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ社製、Ｌａｍｂｄａ Ｂｉｏ ４０）を用いて行った。
【００６３】
（光音響特性評価方法）
光音響信号の計測は、パルスレーザー光をサンプルに照射し、サンプルから光音響信号を圧電素子を用いて検出し、高速プリアンプで増幅後、デジタルオシロスコープで取得した。具体的な条件は以下の通りである。光源として、チタンサファイアレーザ（Ｌｏｔｉｓ製）を用いた。波長は７９０ｎｍ、エネルギー密度は１２ｍＪ／ｃｍ^2、パルス幅は２０ナノ秒、パルス繰返しは１０Ｈｚの条件とした。超音波トランスデューサとしては、型式Ｖ３０３（Ｐａｎａｍｅｔｒｉｃｓ－ＮＤＴ製）を用いた。中心帯域は１ＭＨｚ、エレメントサイズはφ０．５、測定距離は２５ｍｍ（Ｎｏｎ－ｆｏｃｕｓ)、アンプは＋３０ｄＢ（超音波プリアンプ Ｍｏｄｅｌ ５６８２ オリンパス製）の条件である。測定容器としては、ポリスチレン製キュベットで、光路長０．１ｃｍ、サンプル容量は約２００μＬであった。計測器は、ＤＰＯ４１０４（テクトロニクス製）を用いて、トリガー：光音響光をフォトダイオードで検出、Ｄａｔａ ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ：１２８回（１２８パルス）平均の条件で測定を行った。
【００６４】
（粒子当たりのモル吸光係数算出方法）
粒子分散液を凍結乾燥することにより、分散液中に含まれる固体成分の重量濃度を算出した。・・・（Ａ）
各構成材料の密度を１（ｇ／ｃｍ^3）と仮定し、各粒子の粒径から１粒子当たりの重量を算出した。・・・（Ｂ）
（Ａ）で求めた重量濃度を（Ｂ）で求めた１粒子当たりの重量で除算して、粒子分散液中の粒子濃度を算出した。・・・（Ｃ）
吸光度測定の結果と、（Ｃ）の結果より、粒子当たりのモル吸光係数を算出した。
【００６５】
（ウシ胎児血清（ＦＢＳ）中における粒子内色素保持性能評価）
作製した粒子の色素保持性能を比較するために、ＦＢＳ（インビトロジェン社製）を用いて評価を行った。サンプル２００μＬをＦＢＳ１８００μＬに分散し、３６℃で静置した。
１日後、分散液を２８８０００Ｇで超遠心分離を行い、上澄み液を回収した。分散液と上澄み液の吸光度測定を行った。
粒子内色素残存率は、以下の式に基づいて算出した。
粒子内色素残存率＝（１－上澄み液の吸光度／分散液の吸光度）×１００
【００６６】
（粒子当たりの有効モル吸光係数算出方法）
ＦＢＳ中においても、粒子内に残存している色素の量を有効モル吸光係数として比較した。
粒子当たりの有効モル吸光係数は、以下の式に基づいて算出した。
粒子当たりの有効モル吸光係数＝粒子当たりのモル吸光係数×粒子内色素残存率
【００６７】
（シアニン骨格を有する疎水性色素の疎水性度評価方法）
シアニン骨格を有する疎水性色素の疎水性度を比較するために、薄層液体クロマトグラフィー（以下、ＴＬＣと略すことがある）法を用いて評価を行った。

展開用プレートとしてＴＬＣガラスプレート　ＲＰ－１８（メルク社製）、展開溶媒としてリチウムクロライドを１重量パーセント含有したメタノール溶液を用いた。
定法に従って、色素溶液を原線上にスポットし、相対移動距離（以下、Ｒｆ値と略すことがある）を以下の式に基づいて算出した。
Ｒｆ値＝原線から成分のスポット中心までの距離／原線から溶媒先端までの距離
【００６８】
（１００ｎｍ換算粒子当たりのモル吸光係数、１００ｎｍ換算粒子当たりの有効モル吸光係数、１００ｎｍ換算粒子当たりの光音響信号　算出方法）
それぞれ、実際の粒径データを用いて、粒子当たりのモル吸光係数、有効モル吸光係数、粒子当たりの光音響信号を算出した。その後、同一組成で１００ｎｍ粒子が存在した場合に、それぞれの値は、体積比に応じて比例すると仮定して、算出した。
【００６９】
（粒子を使用した血中濃度定量実験）
雌の非近交系ＢＡＬＢ／ｃ　Ｓｌｃ－ｎｕ／ｎｕマウス（購入時６週齢）（日本エスエルシー株式会社）を用いた。マウスに投与前の１週間、標準的な食餌、寝床を用い、自由に食餌および飲料水を摂取できる環境下でマウスを順応させた。順応させたマウスに粒子溶液を、０．２ｍＬを静脈注射した。
粒子溶液を投与した担癌マウスは、投与後いかなる視覚的問題も無いことから、全注射が良好に耐容されたと判断した。
投与１時間後、２４時間後に、血液を採取した。採取した血液をプラスチックチューブに移し、血液の体積に対し４．５倍量の１％Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ１００水溶液を添加した。次いで、血液の体積の４．５倍量のジメチルスルフォキシドを加えて、血液溶解液を作製した。ＩＶＩＳ（登録商標）Ｉｍａｇｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ　２００　Ｓｅｒｉｅｓ（ＸＥＮＯＧＥＮ）を用いて、プラスチックチューブの状態で、血液溶解液の蛍光強度を測定した。
また、既知の濃度の粒子溶液を、１％Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ１００水溶液で種々の濃度に希釈した。希釈した粒子溶液と、同量の未投与マウスから採取した血液とを混合した。次いで、血液の体積に対し、前述の希釈した粒子溶液と合わせて４．５倍量となるよう１％Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ１００水溶液を添加した。次いで、血液の体積の４．５倍量のジメチルスルフォキシドを添加して検量線用血液粒子溶液を作製した。採取した血液サンプルと同様に、蛍光強度を測定し、検量線を作成した。
次に、血液溶解液の蛍光強度、作成した検量線を用いて、血中濃度を算出した。
算出されたそれぞれの血中濃度を全投与量で除することで、投与量あたりの血液中の存在量の割合（％ＩＤ）を算出した。
【００７０】
（実施例１）
色素として、１，１’，３，３，３’，３’－Ｈｅｘａｍｅｔｈｙｌｉｎｄｏｔｒｉｃａｒｂｏｃｙａｎｉｎｅ　ｉｏｄｉｄｅ＜化学式（Ａ１）＞（シグマアルドリッチ社製）３．１ｍｇをクロロホルム　１．６ｍＬに溶解させた。
マトリックス材として、ＰＬＧＡ（和光純薬工業（株）製）　２０ｍｇを添加した後、有機溶媒分散液を調製した。
界面活性剤として、Ｔｗｅｅｎ２０（東京化成製）　６０ｍｇ、ＳＵＮＢＲＩＧＨＴ　ＤＳＰＥ－０２０ＣＮ（日油（株）製）　７．３ｍｇを、超純水２０ｍＬに添加し、界面活性剤分散水溶液を調製した。
界面活性剤分散水溶液を撹拌しながら、有機溶媒分散液を滴下して、エマルション準備液を調製した。
エマルション準備液を、超音波分散装置（トミー製、ＵＤ－２００）を用いて、強度目盛４、１分３０秒間超音波照射をすることにより、エマルションを作製した。
エマルション中のクロロホルムを取り除くために、４０℃で２時間加熱撹拌を行い、粒子分散液を作製した。

得られた粒子分散液を、分画分子量　３０００００の透析膜で透析をして、過剰の界面活性剤等を除去した。
回収した粒子分散液を、孔径０．２０マイクロメートルのフィルターでろ過して、粒子（Ａ－１）を得た。
【００７１】
（実施例２）
色素を、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＜化学式（Ａ２）＞（株式会社 林原製、以下同じ）に変更した以外は、実施例１と同様に合成し、粒子（Ａ－２）を得た。
【００７２】
（実施例３）
色素を、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＜化学式（Ａ３）＞（シグマアルドリッチ社製）に変更した以外は、実施例１と同様に合成し、粒子（Ａ－３）を得た。
【００７３】
（実施例Ｃ－１）
色素として、１，１’，３，３，３’，３’－Ｈｅｘａｍｅｔｈｙｌｉｎｄｏｔｒｉｃａｒｂｏｃｙａｎｉｎｅ　ｉｏｄｉｄｅ＜化学式（Ａ１）＞シグマアルドリッチ社製）３．１ｍｇをクロロホルム１．６ｍＬに溶解させて、有機溶媒分散液を調製した。
界面活性剤として、Ｔｗｅｅｎ２０（和光純薬製）１８０ｍｇを超純水２０ｍＬに添加し、界面活性剤分散水溶液を調製した。
界面活性剤分散水溶液を撹拌しながら、有機溶媒分散液を滴下して、エマルション準備液を調製した。
エマルション準備液を、超音波分散装置（トミー製、ＵＤ－２００）を用いて、強度目盛４、１分３０秒間超音波照射をすることにより、エマルションを作製した。
エマルション中のクロロホルムを取り除くために、４０℃で２時間加熱撹拌を行ない、粒子分散液を作製した。
回収した粒子分散液を、孔径０．２０マイクロメートルのフィルターで濾過して、粒子（Ｃ－１）を得た。
【００７４】
（実施例Ｃ－２）
色素を、１，１’，３，３，３’，３’－Ｈｅｘａｍｅｔｈｙｌｉｎｄｏｔｒｉｃａｒｂｏｃｙａｎｉｎｅ　ｐｅｒｃｈｌｏｒａｔｅ＜化学式（Ｃ１）＞（（シグマアルドリッチ社製）に変更した以外は、実施例Ｃ－１と同様に合成し、粒子（Ｃ－２）を得た。
【００７５】
（実施例Ｃ－３）
色素を１，１’，３，３，３’，３’－Ｈｅｘａｍｅｔｈｙｌ－４，４’，５，５’－ｄｉｂｅｎｚｏ－２，２’－ｉｎｄｏｔｒｉｃａｒｂｏｃｙａｎｉｎｅ　ｐｅｒｃｈｌｏｒａｔｅ＜化学式（Ｃ２）＞（株式会社 林原製、以下同じ）に変更した以外は、実施例Ｃ－１と同様に合成し、粒子（Ｃ－３）を得た。
【００７６】
（実施例Ｃ－４）
色素として、１，１’，３，３，３’，３’－Ｈｅｘａｍｅｔｈｙｌｉｎｄｏｔｒｉｃａｒｂｏｃｙａｎｉｎｅ　ｉｏｄｉｄｅ＜化学式（Ａ１）＞シグマアルドリッチ社製）１０．０ｍｇをジメチルスルホキシド０．０５ｍＬに溶解させて、有機溶媒分散液を調製し

た。
界面活性剤として、Ｔｗｅｅｎ２０（和光純薬製）０．４５ｍｇを超純水５．０ｍＬに添加し、界面活性剤分散水溶液を調製した。
界面活性剤分散水溶液を撹拌しながら、有機溶媒分散液を滴下して、粒子分散液を作製した。
得られた粒子分散液を、４℃、２００００Ｇ、４５分間遠心分離することにより回収した。
回収した粒子を、超純水を用いて洗浄を行った。その後、４℃、２００００Ｇ、４５分間遠心分離することにより回収した。
回収した粒子分散液を、孔径１．２μｍのフィルターでろ過して、粒子（Ｃ－４）を得た。

【００７７】
（実施例Ｃ－５）
色素を、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＜化学式（Ａ２）＞に変更した以外は、実施例Ｃ－４と同様に合成し、粒子（Ｃ－５）を得た。

【００７８】
（実施例Ｃ－６）
色素を１，１’，３，３，３’，３’－Ｈｅｘａｍｅｔｈｙｌ－４，４’，５，５’－ｄｉｂｅｎｚｏ－２，２’－ｉｎｄｏｔｒｉｃａｒｂｏｃｙａｎｉｎｅ　ｐｅｒｃｈｌｏｒａｔｅ＜化学式（Ｃ２）＞に変更した以外は、実施例Ｃ－４と同様に合成し、粒子（Ｃ－６）を得た。

【００７９】
（実施例Ｃ－７）
色素を、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＜化学式（Ａ３）＞（シグマアルドリッチ社製）に変更した以外は、実施例Ｃ－４と同様に合成し、粒子（Ｃ－７）を得た。

【００８０】
（比較例１）
ＩＣＧ（５．５ｍｇ、（財）日本公定書協会製）をメタノール１ｍＬに溶解し、ＩＣＧメタノール溶液を調製した。ＤＳＰＣ（１１．３ｍｇ、日油（株）製）をクロロホルム２ｍＬに溶解し、ＤＳＰＣクロロホルム溶液を調製した。ＩＣＧメタノール溶液１ｍＬとＤＳＰＣクロロホルム溶液２ｍＬを混合した後、減圧下４０℃で溶媒を留去した。蒸発乾固したＩＣＧとＤＳＰＣをクロロホルム２ｍＬに溶解して、ＩＣＧとＤＳＰＣがクロロホルムに溶解してなる、ＩＣＧ組成物を調製した。
ＩＣＧ組成物（１．６ｍＬ）に乳酸－グリコール酸共重合体（ＰＬＧＡ）５ｍｇ（乳酸：グリコール酸のモル比＝１：１、Ｍ．Ｗ．２００００、和光純薬工業（株）製）を溶解させて、クロロホルム溶液を調製した。
次に、Ｔｗｅｅｎ２０（１８０ｍｇ、東京化成（株）製）とＮ－（ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ　ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅｇｌｙｃｏｌ）－ｃａｒｂａｍｙｌ　ｄｉｓｔｅａｒｏｙｌｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｙｌ－ｅｔｈａｎｏｌａｍｉｎｅ（５ｍｏｌ％、２２ｍｇ、ＤＳＰＥ－ＰＥＧ－ＮＨ２、ＰＥＧのＭ．Ｗ．２０００、日油（株）製）を溶解した水溶液（２０ｍＬ）に、前記クロロホルム溶液を加えて混合液とし、この混合液を撹拌した。その後、超音波分散機で９０秒間処理することによってＯ／Ｗ型のエマルションを調製した。

次に、前記エマルションをロータリーエバポレーター（４０℃で２時間）で減圧し、分散質からクロロホルムを留去することによって、微粒子の表面がＴｗｅｅｎ２０とリン脂質で保護され、且つＰＬＧＡ中にＩＣＧとＤＳＰＣを含む粒子分散液を作製した。

得られた粒子分散液を、分画分子量　３０００００の透析膜で透析をして、過剰の界面活性剤等を除去した。

回収した粒子分散液を、孔径０．２０マイクロメートルのフィルターでろ過して、粒子（Ａ－４）を得た。

表１に、上記で得られた粒子（Ａ－１）～（Ａ－４）における、吸収極大波長、粒径、粒子当たりのモル吸光係数、粒子当たりの光音響信号強度（波長７８０ｎｍ）、粒子内色素残存率を示す。粒子当たりのモル吸光係数、粒子当たりの光音響信号強度は、粒径が１００ｎｍと仮定し換算して比較した。また、用いた色素の疎水性色素の疎水性度評価結果（Ｒｆ値）も示す。表１より、本実施例で作製した粒子（Ａ－１）～（Ａ－３）は、比較例のＩＣＧを有する粒子（Ａ－４）の有効モル吸光係数よりも、粒子内色素残存率が高く、また、有効モル吸光係数が高かった。

したがって、本実施例に係る粒子は、色素が漏出しにくく、モル吸光係数が高いため、蛍光イメージング用又は光音響イメージング用の造影剤として好適である。

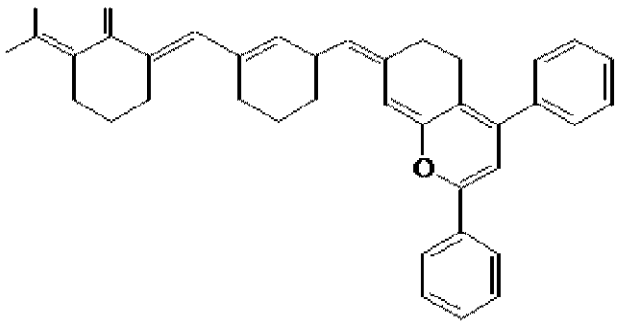
【００８１】

（参考例１）

Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ．２０１１　Ａｐｒ７（２），２２８－３７（非特許文献２）に記載の、疎水性色素（ＩＲ２６化学式（７））を有する粒子について、計算により予想される粒子当たりのモル吸光係数を表１に記載した。なお、上記で説明するような、ＦＢＳを用いた粒子内色素残存率のデータは記載が無いことから、粒子当たりの有効モル吸光係数は、色素が１００％残存すると仮定して計算を行った。

【化１４】

化学式（７）

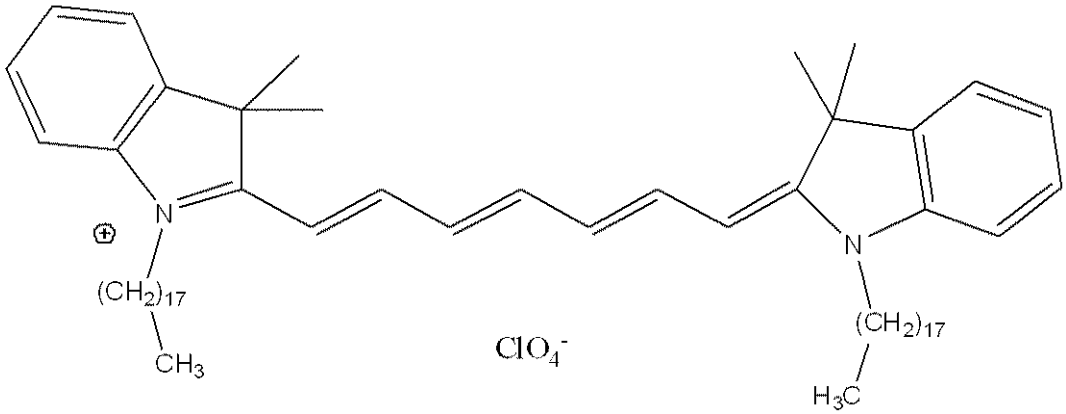


【００８２】

（参考例２）

Ｐｒｏｃ．ＳＰＩＥ　７５７６，　７５７６１Ｈ（２０１０）（非特許文献３）に記載の、疎水性色素（ＤｉＲ（化学式８））を有する粒子について、計算により予想される粒子当たりのモル吸光係数を表１に記載した。なお、上記で説明するような、ＦＢＳを用いた粒子内色素残存率のデータは記載が無いことから、粒子当たりの有効モル吸光係数は、色素が１００％残存すると仮定して計算を行った。

【化１５】
化学式（８）



【００８３】
表１より、本実施例で作製した粒子（Ａ－１）～（Ａ－３）は、非特許文献２、非特許文献３から予想される粒子当たりの有効モル吸光係数よりも、いずれも高い有効モル吸光係数を示した。なお参考例１で示した、ＩＲ２６を有する粒子は、スプレードライ法で調製しているため粒径が大きい。一方、本実施例ではＮａｎｏｅｍｕｌｓｉｏｎ法によって粒子を調製しているため、小さい粒径の粒子が調製でき、生体に投与したときに腫瘍集積性がより高いと考えられる。

【００８４】
【表１】

表1

粒子	シアニン骨格を有する疎水性色素	Rf 値	吸収極大波長 (nm)	粒径 (nm)	100nm換算粒子当たりのモル吸光係数 ($M^{-1}cm^{-1}$)	粒子内色素残存率 (%)	100nm換算粒子当たりの有効モル吸光係数 ($M^{-1}cm^{-1}$)	100nm換算粒子当たりの有効モル吸光係数相対比	100nm換算粒子当たりの光音響信号 ($VJ^{-1}M^{-1}$)
(A-1)	化学式(A1)	0.45	750	167	2.70E+09	44	1.20E+09	2.1	3.70E+10
(A-2)	化学式(A2)	0.5	751	170	4.10E+09	24	9.90E+08	1.7	2.70E+10
(A-3)	化学式(A3)	0.09	745	23	4.20E+10	19	7.20E+09	12	4.30E+11
(A-4)	ICG	0.78	791	83	4.80E+09	10	5.80E+08	1	8.60E+10
非特許文献2	IR26	-	-	486	5.60E+08	100	5.60E+08	1	-
非特許文献3	DiR	-	-	50	3.20E+08	100	3.20E+08	0.6	-

【００８５】
表Ｃ－１に、上記で得られた粒子（Ｃ－１）～（Ｃ－３）における、吸収極大波長、粒径を示す。

【表２】

表C－1

粒子	シアニン骨格を有する疎水性色素	Rf値	吸収極大波長 (nm)	粒径 (nm)
(C-1)	化学式(A1)	0.45	746	25
(C-2)	化学式(C1)	0.45	746	19
(C-3)	化学式(C2)	0.31	792	30

【００８６】
次に、表Ｃ－２に、上記で得られた粒子（Ｃ－４）～（Ｃ－７）における、吸収極大波長、粒径、粒子当たりのモル吸光係数、粒子当たりの光音響信号強度（波長７８０ｎｍ）、粒子内色素残存率を示す。粒子当たりのモル吸光係数、粒子当たりの光音響信号強度は

、粒径が１００ｎｍと仮定し換算して比較した。

【００８７】

表Ｃ－２により、本実施例で作製した粒子（Ｃ－４）～（Ｃ－７）は、比較例のＩＣＧを有する粒子（Ａ－４）の有効モル吸光係数よりも、粒子内色素残存率が高く、また、有効モル吸光係数が高かった。

【表３】

表C-2

粒子	シアニン骨格を有する疎水性色素	Rf値	吸収極大波長(nm)	粒径(nm)	100nm換算粒子当たりのモル吸光係数($M^{-1}cm^{-1}$)	粒子内色素残存率(%)	100nm換算粒子当たりの有効モル吸光係数($M^{-1}cm^{-1}$)	100nm換算粒子当たりの有効モル吸光係数相対比	100nm換算粒子当たりの光音響信号($VJ^{-1}M^{-1}$)
(C-4)	化学式 (A1)	0.45	737	173	3.40E+10	42	1.40E+10	25	2.00E+11
(C-5)	化学式 (A2)	0.5	739	185	5.60E+10	25	1.40E+09	2.4	1.50E+11
(C-6)	化学式 (C2)	0.31	708	119	2.30E+09	33	7.50E+08	1.3	8.20E+10
(C-7)	化学式 (A3)	0.09	741	108	1.90E+10	49	9.00E+09	16	9.70E+11
(A-4)	ICG	0.78	791	83	4.80E+09	10	5.80E+08	1	8.60E+10

【００８８】

（実施例Ｆ－１）

表Ｆ－１に、上記で得られた粒子（Ａ－２）、（Ｃ－１）～（Ｃ－３）について、粒子を使用した血中濃度定量実験を行った結果を示す。

比較例Ｆとして、ＩＣＧを用いて、同様の血中濃度定量実験を行った結果についても示す。

表Ｆ－１より、本実施例で作製した粒子（Ａ－２）、（Ｃ－１）～（Ｃ－３）は、比較例ＦのＩＣＧよりも投与量あたりの血液中の存在量の割合が高かった。

そのため、生体に投与した時に腫瘍集積性が高いと考えられる。

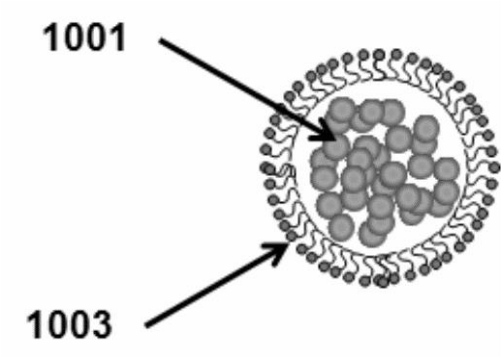
【００８９】

【表４】

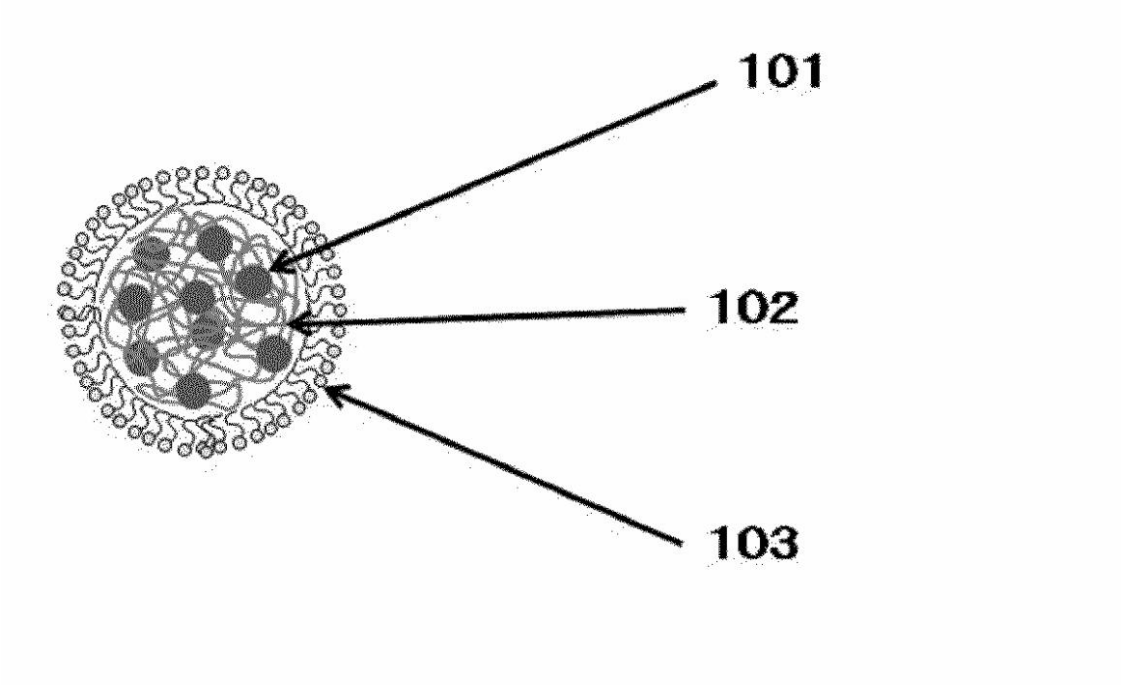
表F－１

粒子	シアニン骨格を有する疎水性色素	投与量当たりの血液中の存在量の割合(%ID)
A-2	化学式(A2)	39
C-1	化学式(A1)	5
C-2	化学式(C1)	5
C-3	化学式(C2)	4
ICG （非粒子）	ICG	1

【図１】



【図２】



フロントページの続き

(74)代理人 100134393
弁理士 木村 克彦
(74)代理人 100174230
弁理士 田中 尚文
(72)発明者 福井 樹
東京都大田区下丸子３丁目３０番２号 キヤノン株式会社内
(72)発明者 戸松 史子
東京都大田区下丸子３丁目３０番２号 キヤノン株式会社内
(72)発明者 金崎 健吾
東京都大田区下丸子３丁目３０番２号 キヤノン株式会社内
(72)発明者 湯浅 聡
東京都大田区下丸子３丁目３０番２号 キヤノン株式会社内
(72)発明者 岸 麻裕子
東京都大田区下丸子３丁目３０番２号 キヤノン株式会社内
(72)発明者 笹栗 大助
東京都大田区下丸子３丁目３０番２号 キヤノン株式会社内

Ｆターム(参考) 4C076 AA29 AA33 AA95 CC47 CC50 EE23A FF03 FF23 FF27 FF43
4C085 HH20 KA16 KA20 KA26 KB56 KB75 LL18