

(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2009-196913

(P2009-196913A)

(43) 公開日 平成21年9月3日(2009.9.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/7084 (2006.01)	A 6 1 K 31/7084	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 H 0 4 9
審査請求 未請求 請求項の数 16 O L (全 31 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-38476 (P2008-38476)
 (22) 出願日 平成20年2月20日 (2008.2.20)

(71) 出願人 000000099
 株式会社 I H I
 東京都江東区豊洲三丁目1番1号
 (71) 出願人 505328683
 石川 義弘
 東京都新宿区新宿1-19-8
 (74) 代理人 100093861
 弁理士 大賀 真司
 (72) 発明者 江口 晴樹
 東京都江東区豊洲三丁目1番1号 株式会
 社 I H I 内
 (72) 発明者 石川 義弘
 東京都新宿区新宿1-19-8

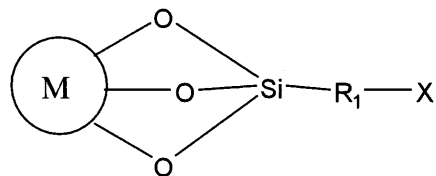
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁性を有する薬剤、薬剤の誘導システム、並びに磁気検出装置

(57) 【要約】

【課題】従来の技術的問題を解決でき、実用化が容易なドラッグ・デリバリシステムを実現する。

【解決手段】下記式(I)で示される酸化鉄微粒子を含む、磁性を有する薬剤。鉄サレン錯体自体に磁性をもたせることができるため、これを薬剤として用いれば、従来のように磁性体からなる担体を用いることなく、薬剤自体が有する磁性を利用して体内の患部まで薬剤を誘導することができる。



(I)

(式(I)中、Mは四酸化三鉄又は三酸化二鉄であり、R₁は炭化水素基であり、Xは核酸又は医薬化合物である)

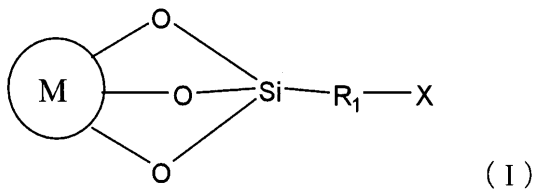
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) で示される酸化鉄微粒子を含む、磁性を有する薬剤。

【化 1】



10

(式 (I) 中、M は四酸化三鉄又は三酸化二鉄であり、 R_1 は炭化水素基であり、X は核酸又は医薬化合物である)

【請求項 2】

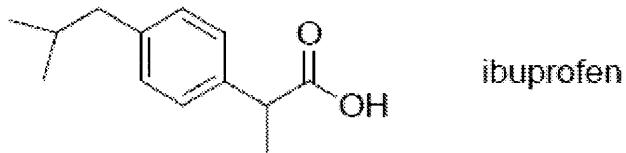
X は、アデニン、グアニン、チミン、シトシン、ないしウラシルからなる核酸が複数結合されてなる、請求項 1 に記載の磁性を有する薬剤。

【請求項 3】

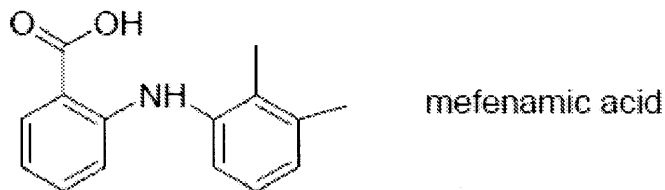
X は、下記式 (1) ~ (27) のいずれかの化合物から水素が脱離した置換基である、請求項 1 に記載の磁性を有する薬剤。

【化 6】

20

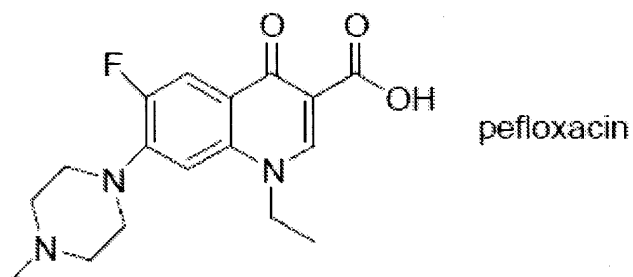


(1) : イブプロフェンピコノール、フェニルプロピオン酸系鎮痛・消炎剤



30

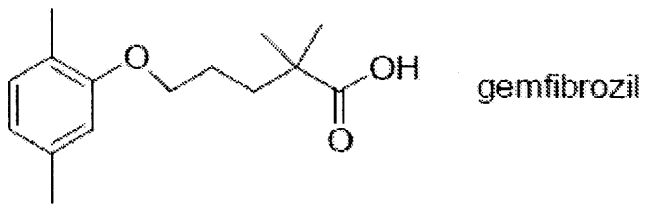
(2) : メフェナム酸、アントラニル酸系解熱消炎鎮痛剤



40

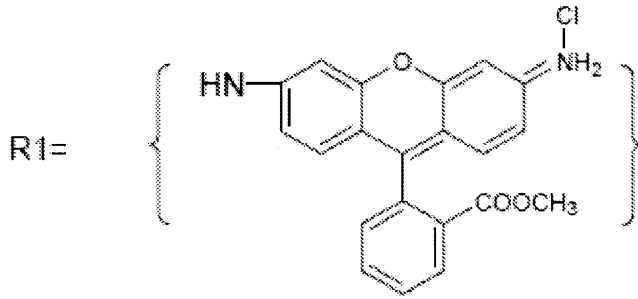
(3) : 高脂血症治療剤

【化7】



(4) : 抗菌剤

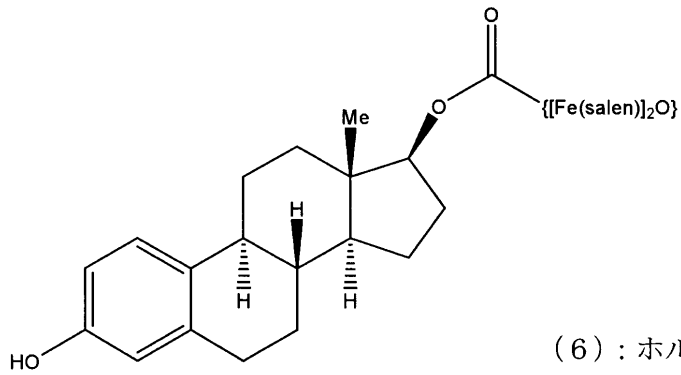
10



(5) : 蛍光色素 (ローダミン)

20

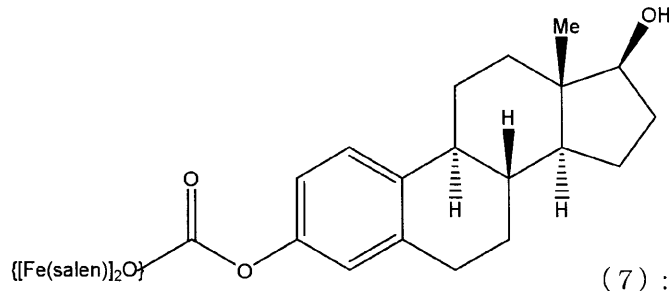
【化8】



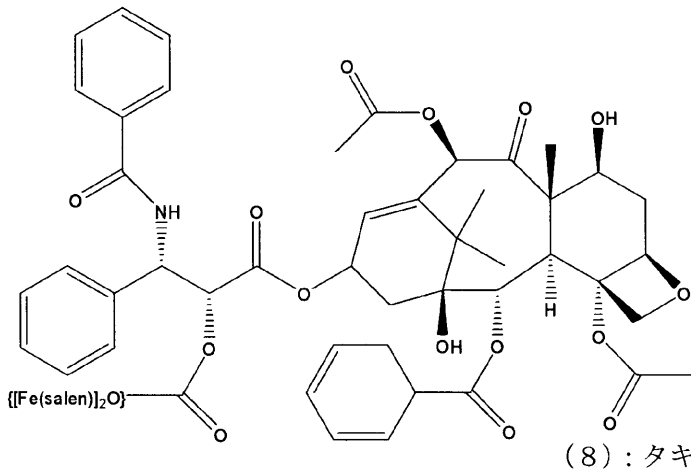
(6) : ホルモン (エストロゲン)

30

【化 9】

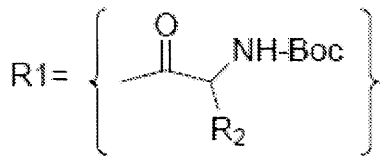


10



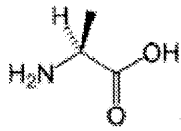
20

【化 10】



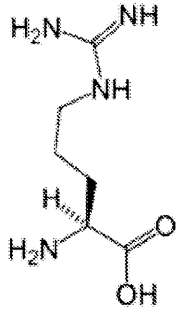
30

(9) : アミノ酸 (グリシン)



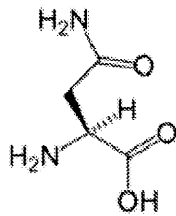
(10) : アミノ酸 (アラニン)

【化 1 1】

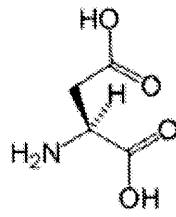


(11) : アミノ酸 (アルギニン)

10



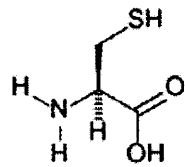
(12) : アミノ酸 (アスパギン)



(13) : アミノ酸 (アスパラギン酸)

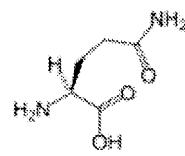
20

【化 1 2】



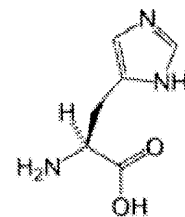
(14) : アミノ酸 (システイン)

30



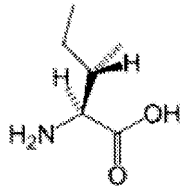
(15) : アミノ酸 (グルタミン酸)

40



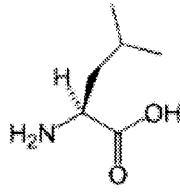
(16) : アミノ酸 (ヒスチジン)

【化 1 3】

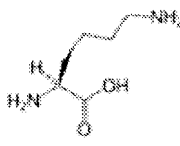


(17) : アミノ酸 (イソロイシン)

10

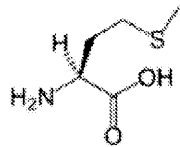


(18) : アミノ酸 (ロイシン)

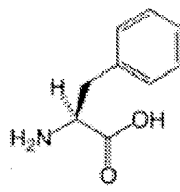


(19) : アミノ酸 (リシン)

20



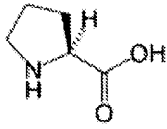
(20) : アミノ酸 (メチオニン)



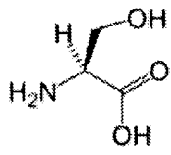
(21) : アミノ酸 (フェニルアラニン)

30

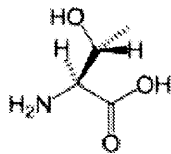
【化 1 4】



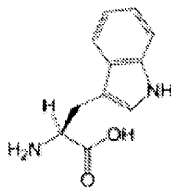
(22) : アミノ酸 (プロリン)



(23) : アミノ酸 (セリン)

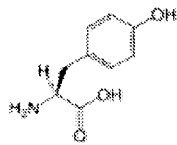


(24) : アミノ酸 (トレオニン)

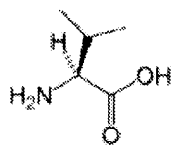


(25) : アミノ酸 (トリプトファン)

【化 1 5】



(26) : アミノ酸 (チロシン)

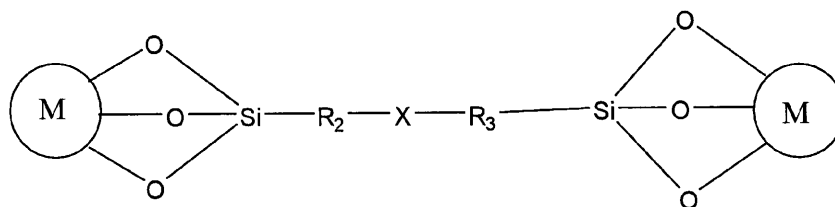


(27) : アミノ酸 (バリン)

【請求項 4】

下記式 (I I) で示される酸化鉄微粒子を含む、磁性を有する薬剤。

【化 2】



(I I)

(式 (I I) 中、M は四酸化三鉄又は三酸化二鉄であり、R₂、R₃ は炭化水素基であり、

10

20

30

40

50

X は核酸又は医薬化合物である)

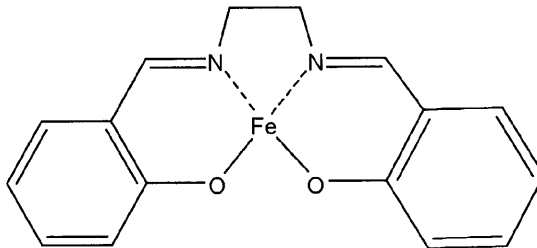
【請求項 5】

酸化鉄により医薬化合物を内包した、磁性を有する薬剤。

【請求項 6】

前記医薬化合物は、下記式 (I I I) で示される鉄サレン錯体又はその誘導体である、請求項 5 に記載の磁性を有する薬剤。

【化 3】



(I I I)

10

【請求項 7】

個体に投与された際に、当該個体に加えた磁界によって目的とする組織或いは患部に誘導されるように構成した、請求項 1 ~ 6 の何れかに記載の磁性を有する薬剤。

【請求項 8】

前記個体外表面から前記組織又は患部に磁場を与えて、当該組織又は患部に誘導されるようにした、請求項 7 に記載の磁性を有する薬剤。

20

【請求項 9】

前記個体の前記組織内又は患部内に磁力発生手段を適用し、当該組織又は前記患部に誘導されるようにした、請求項 8 に記載の磁性を有する薬剤。

【請求項 10】

前記個体の前記組織内又は患部内に前記個体の体液を供給する血管等の経路の途中に磁力発生手段を配置して、下流の組織又は患部に誘導されるようにした、請求項 7 に記載の磁性を有する薬剤。

【請求項 11】

体内に投与した請求項 1 ~ 6 の何れかに記載の磁性を有する薬剤を、当該薬剤の磁性を利用して所定の患部に誘導する誘導システムであって、個体の表面又は当該個体の組織又は患部に対して磁場を発生する手段を配置するようにした、薬剤の誘導システム。

30

【請求項 12】

体内に投与した請求項 1 ~ 6 の何れかに記載の磁性を有する薬剤を、当該薬剤の磁性を利用して所定の患部に誘導する誘導システムであって、個体に対して磁場を発生する手段と、当該磁場を前記固定の目的とする組織又は患部に誘導する手段と、を備える、薬剤の誘導システム。

【請求項 13】

前記磁場を発生する手段は、2つの磁石を対にして当該二つの磁石の間に前記目的とする組織又は患部を置き、当該組織又は患部に磁束を集中させるように構成されてなる請求項 11 又は 12 に記載の薬剤の誘導システム。

40

【請求項 14】

前記目的とする組織又は患部はMRI又はCTによって同定されてなる請求項 11 ~ 13 の何れかに記載の薬剤の誘導システム。

【請求項 15】

体内に投与した請求項 1 ~ 6 の何れかに記載の磁性を有する薬剤の磁性を検出することにより、当該薬剤の体内動態を検知することを特徴とする磁気検出装置。

【請求項 16】

前記磁性を磁気共鳴誘導によって検出する請求項 15 に記載の磁気検出装置。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、磁性を有する薬剤、薬剤の誘導システム、並びに磁気検出装置に関する。

【背景技術】

【0002】

RNAi (RNA干渉) はさまざまな生物・細胞に2本鎖RNA (dsRNA) が取り込まれることにより、相補的なmRNAが分解される現象である。長い (一般的に200塩基以上) dsRNA は細胞内で、リボヌクレアーゼの一種であるDicerにより短い21~25塩基のsiRNA (short interfering RNA) に切断される。2本鎖siRNAは細胞質内でヘリカーゼによる巻き戻しを受け1本鎖になり、主にアンチセンス鎖と複数のタンパク質がRISC (RNAinduced silencing complex) 複合体を形成する。siRNAのアンチセンス鎖とmRNA間の相互作用により、相補的な転写物に結合することで、RISCのリボヌクレアーゼ活性により、mRNAが分解され、ジーンサイレンシング (遺伝子の発現抑制) が起こる。

10

【0003】

哺乳類細胞では長いdsRNAをそのまま導入することができないため、21塩基の化学合成2本鎖siRNA が用いられる。合成2本鎖siRNAを用いた実験は相同組み換えによるノックアウトマウス作製のような設備と時間を必要とせず、培養細胞やモデル動物の実験系でターゲットmRNA分解によるノックダウンが簡単に行えるため、遺伝子の機能解析やターゲット遺伝子のスクリーニングに活用されている。

20

【0004】

上記化合物は生体内に投与され患部に到達し、その患部局所において薬理効果を発揮することで治療効果を引き起こすが、薬剤が患部以外の組織 (つまり正常組織) に到達しても治療にはならない。したがって、いかにして効率的に患部に薬剤を誘導するかが治療戦略上重要となる。このように薬剤を患部に誘導する技術はドラッグ・デリバリーと呼ばれ、近年研究開発が盛んに行なわれている。このドラッグ・デリバリーには少なくとも二つのメリットがある。一つは患部組織において十分に高い薬剤濃度が得られることである。薬理効果は患部における薬剤濃度が一定以上でないと現れず、低い濃度では治療効果が望めないからである。二つ目は薬剤を患部組織のみに誘導して、不必要に正常組織に誘導させないことである。これにより副作用を抑制することができる。

30

【0005】

このようなドラッグ・デリバリーが最も効果を発揮するのが抗がん剤によるがん治療である。抗がん剤は細胞分裂の活発ながん細胞の細胞増殖を抑制するものが大半であるため、正常組織においても細胞分裂の活発な組織、例えば骨髄あるいは毛根、消化管粘膜などの細胞増殖を抑制してしまう。このため抗がん剤の投与を受けたがん患者には貧血、抜け毛、嘔吐などの副作用が発生する。これら副作用は患者にとって大きな負担となるため投薬量を制限しなければならず、抗がん剤の薬理効果を十分に得ることができないという問題がある。さらに最悪の場合、副作用によって患者が死亡してしまう恐れがある。そこで、ドラッグ・デリバリーによって抗がん剤をがん細胞まで誘導し、がん細胞に集中して薬理効果を発揮させることによって、副作用を抑えつつ効果的にがん治療を行うことができると期待されている。

40

【0006】

抗がん剤以外では、例えば男性勃起不全治療薬への応用が考えられる。男性勃起不全治療薬は、ニトロ製剤との併用により重篤な全身低血圧を引き起こし死亡にいたる例があり、とりわけ中高年以上の心疾患をもつ男性に問題となる。これは勃起不全治療薬が必ずしも患部に集中せず、全身の血管に作用してニトロ製剤のもつ血管拡張作用を増幅してしまうためである。そこで、ドラッグ・デリバリーによって男性勃起不全治療薬を患部まで誘導し、患部に集中して薬理効果を発揮させることによって、ニトロ製剤との併用による副作用の発生を抑えることができると考えられる。

【0007】

50

ドラッグ・デリバリの具体的な手法としては、例えば担体（キャリア）を用いた患部組織へ誘導が検討されているが、これは患部に集中しやすい担体に薬剤を乗せて、担体に薬剤を患部まで運ばせようというものである。担体としては各種抗体やマイクロスフェア、あるいは磁性体を使用することが検討されている。なかでも有力視されているのが磁性体であり、薬剤に磁性体である担体を付着させ、磁場によって患部に集積させる方法が検討されている（例えば下記特許文献 1 参照）。この方法は誘導方法の簡便性と患部を標的にした治療が可能であることから、細胞毒性の高い抗がん剤にはとりわけ有効な手法として考えられている。

【 0 0 0 8 】

酸化鉄微粒子に有機化合物を結合させる方法についての報告（例えば、非特許文献 1）があるが、生理活性がないものを付与しているにすぎないのが現状である。

また、酸化鉄で金属元素（パラジウム又は鉄）を内包することが報告（例えば、非特許文献 2、3）されているが、酸化鉄で医薬化合物を内包させたという報告はない。

【 0 0 0 9 】

【特許文献 1】特開 2 0 0 1 - 1 0 9 7 8 号公報

【非特許文献 1】Nathan Kohler, Glen E. Fryxell and Miqin Zhang, "A bifunctional Poly(ethylene glycol) Silane Immobilized on Metallic Oxide-Based Nanoparticles for Conjugation with Cell Targeting Agents", J. Amer. Chem. Soc., 126 (2004) 7206-7211

【非特許文献 2】Sheng Peng, Chao Wang, Jin Xie, and Shouheng Sun, 'Synthesis and Stabilization of Monodisperse Fe nanoparticles', J. Am. Chem. Soc., 128 (2006) 10676-10677

【非特許文献 3】S. Peng, C. Wang, J. Xie and S. Sun, 'EF-07: Synthesis of Novel Magnetic Nanoparticles: from Core-Shell Fe/Fe₃O₄ to Hollow Fe₃O₄', Proceedings of 52nd Annual Conference on Magnetism and Magnetic Materials, November 5-9, 2007, Tampa, Florida, U.S.A., p290 (2007)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 0 】

しかしながら、上述したように、磁性体である担体をキャリアとして用いる場合、経口投与が困難なこと、担体分子が一般的に巨大であること、あるいは薬剤分子との結合強度、親和性に技術的な問題が指摘されており、実用化が困難であった。

【 0 0 1 1 】

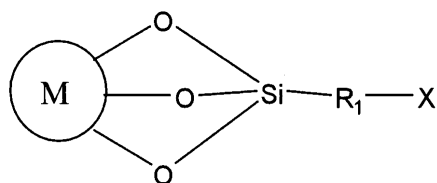
本発明は、上述した事情に鑑みてなされたものであり、従来 of 技術的問題を解決でき、実用化が容易なドラッグ・デリバリシステムを実現することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

本発明は、(1) 下記式 (I) で示される酸化鉄微粒子を含む、磁性を有する薬剤；

【化 1】



(I)

(式 (I) 中、M は四酸化三鉄又は三酸化二鉄であり、R₁ は炭化水素基であり、X は核酸又は医薬化合物である)

(2) X は、アデニン、グアニン、チミン、シトシン、ないしウラシルからなる核酸が複数結合されてなる、前記 (1) に記載の磁性を有する薬剤；

(3) X は、下記式 (1) ~ (2 7) のいずれかの化合物から水素が脱離した置換基であ

10

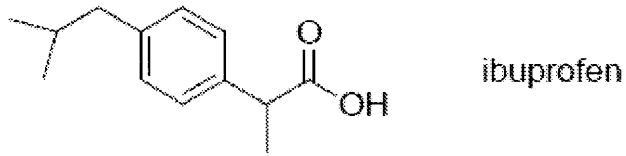
20

30

40

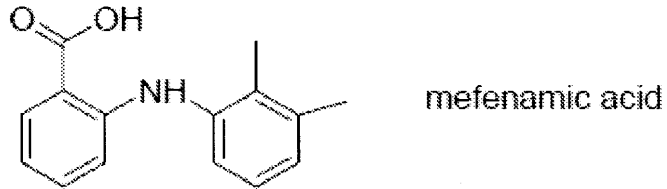
50

る、前記(1)に記載の磁性を有する薬剤；
【化6】



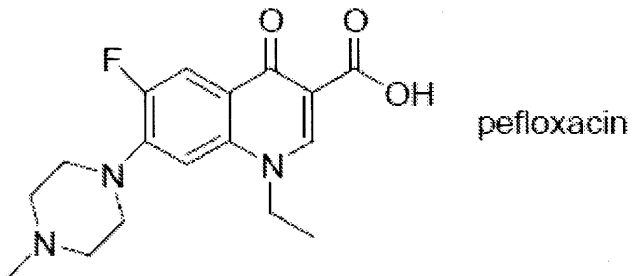
(1)：イブプロフェンピコノール、フェニルプロピオン酸系鎮痛・消炎剤

10



(2)：メフェナム酸、アントラニル酸系解熱消炎鎮痛剤

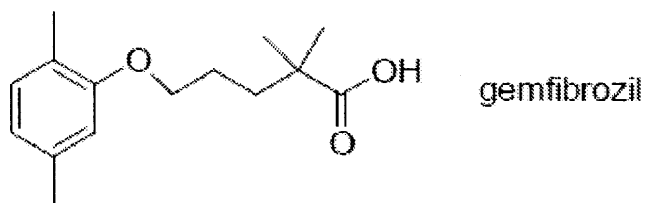
20



(3)：高脂血症治療剤

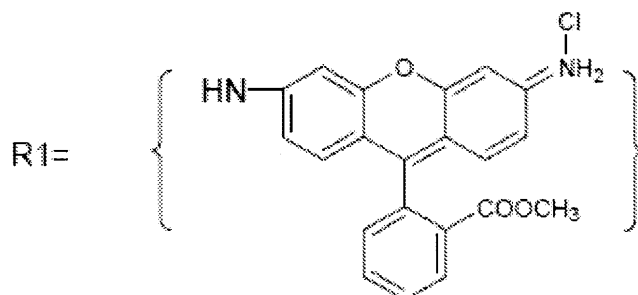
30

【化7】



(4)：抗菌剤

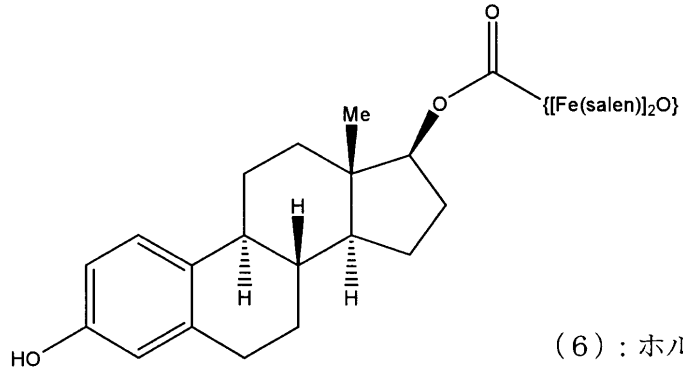
40



(5)：蛍光色素（ローダミン）

50

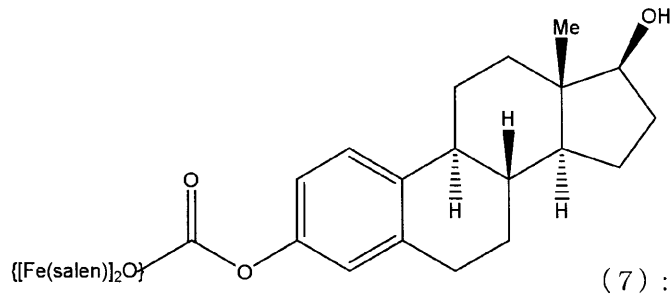
【化 8】



(6) : ホルモン (エストロゲン)

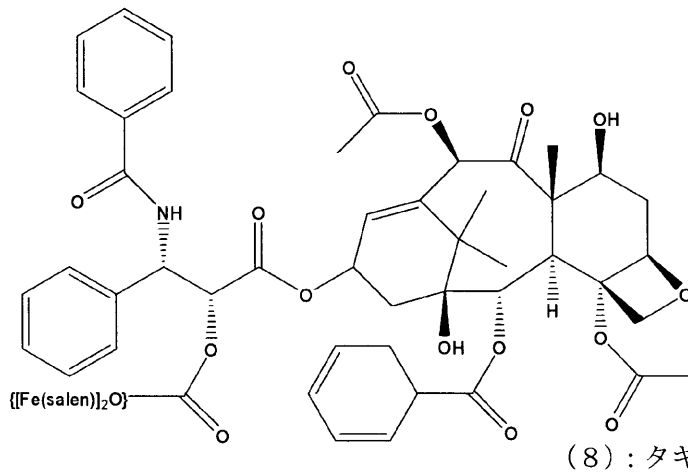
10

【化 9】



(7) : ホルモン (エストロゲン)

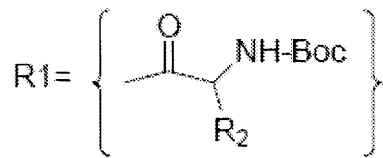
20



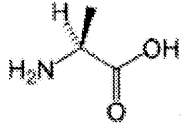
(8) : タキソール (パクリタキセル)

30

【化 1 0】



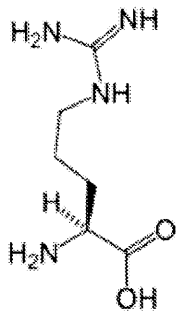
(9) : アミノ酸 (グリシン)



(10) : アミノ酸 (アラニン)

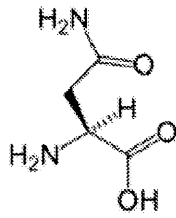
10

【化 1 1】



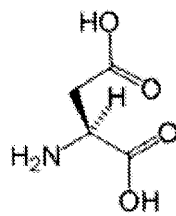
(11) : アミノ酸 (アルギニン)

20



(12) : アミノ酸 (アスパギン)

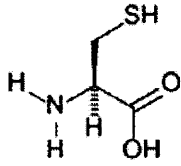
30



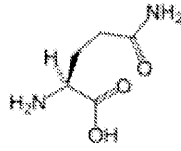
(13) : アミノ酸 (アスパラギン酸)

40

【化 1 2】

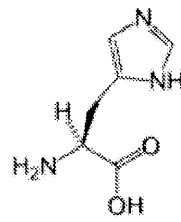


(14) : アミノ酸 (システイン)



(15) : アミノ酸 (グルタミン酸)

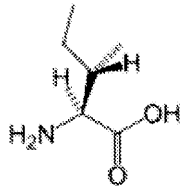
10



(16) : アミノ酸 (ヒスチジン)

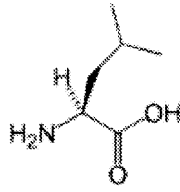
20

【化 1 3】

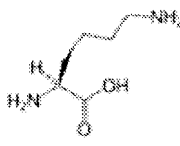


(17) : アミノ酸 (イソロイシン)

10

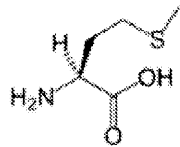


(18) : アミノ酸 (ロイシン)

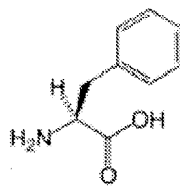


(19) : アミノ酸 (リシン)

20



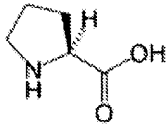
(20) : アミノ酸 (メチオニン)



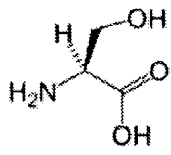
(21) : アミノ酸 (フェニルアラニン)

30

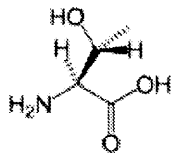
【化 1 4】



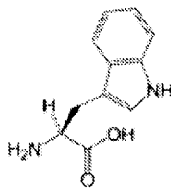
(22) : アミノ酸 (プロリン)



(23) : アミノ酸 (セリン)

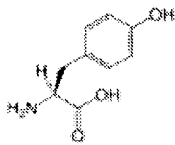


(24) : アミノ酸 (トレオニン)

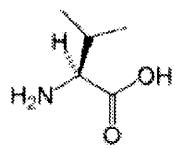


(25) : アミノ酸 (トリプトファン)

【化 1 5】



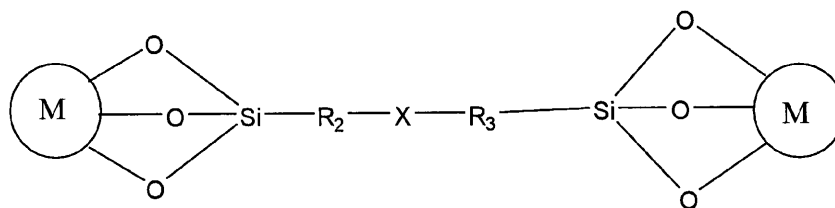
(26) : アミノ酸 (チロシン)



(27) : アミノ酸 (バリン)

(4) 下記式 (I I) で示される酸化鉄微粒子を含む、磁性を有する薬剤 ;

【化 2】



(I I)

(式 (I I) 中、M は四酸化三鉄又は三酸化二鉄であり、 R_2 、 R_3 は炭化水素基であり、X は核酸又は医薬化合物である)

10

20

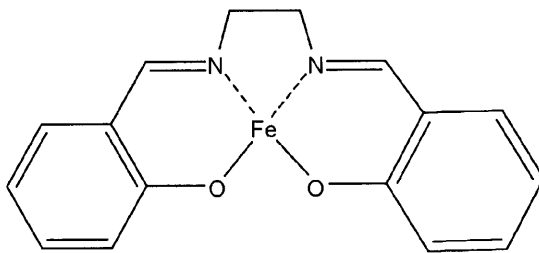
30

40

50

- (5) 酸化鉄により医薬化合物を内包した、磁性を有する薬剤；
 (6) 前記医薬化合物は、下記式 (I I I) で示される鉄サレン錯体又はその誘導体である、前記 (5) に記載の磁性を有する薬剤；

【化 3】



(I I I)

10

- (7) 個体に投与された際に、当該個体に加えた磁界によって目的とする組織或いは患部に誘導されるように構成した、前記 (1) ~ (6) の何れかに記載の磁性を有する薬剤；
 (8) 前記個体外表面から前記組織又は患部に磁場を与えて、当該組織又は患部に誘導されるようにした、前記 (7) に記載の磁性を有する薬剤；
 (9) 前記個体の前記組織内又は患部内に磁力発生手段を適用し、当該組織又は前記患部に誘導されるようにした、前記 (8) に記載の磁性を有する薬剤；
 (10) 前記個体の前記組織内又は患部内に前記個体の体液を供給する血管等の経路の途中に磁力発生手段を配置して、下流の組織又は患部に誘導されるようにした、前記 (7) に記載の磁性を有する薬剤；
 (11) 体内に投与した前記 (1) ~ (6) の何れかに記載の磁性を有する薬剤を、当該薬剤の磁性を利用して所定の患部に誘導する誘導システムであって、個体の表面又は当該個体の組織又は患部に対して磁場を発生する手段を配置するようにした、薬剤の誘導システム；
 (12) 体内に投与した前記 (1) ~ (6) の何れかに記載の磁性を有する薬剤を、当該薬剤の磁性を利用して所定の患部に誘導する誘導システムであって、個体に対して磁場を発生する手段と、当該磁場を前記固定の目的とする組織又は患部に誘導する手段と、を備える、薬剤の誘導システム；
 (13) 前記磁場を発生する手段は、2つの磁石を対にして当該二つの磁石の間に前記目的とする組織又は患部を置き、当該組織又は患部に磁束を集中させるように構成されてなる前記 (1 1) 又は (1 2) に記載の薬剤の誘導システム；
 (14) 前記目的とする組織又は患部はMRI又はCTによって同定されてなる前記 (1 1) ~ (1 3) の何れかに記載の薬剤の誘導システム；
 (15) 体内に投与した前記 (1) ~ (6) の何れかに記載の磁性を有する薬剤の磁性を検出することにより、当該薬剤の体内動態を検知することを特徴とする磁気検出装置；
 (16) 前記磁性を磁気共鳴誘導によって検出する前記 (1 5) に記載の磁気検出装置；
 を提供する。

20

30

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、薬剤自体に磁性をもたせることができるため、従来のように磁性体からなる担体を用いることなく、薬剤自体が有する磁性を利用して体内の患部まで薬剤を誘導することができる。

医薬化合物自体に磁性をもたせた有機磁性体とした場合に比べて、高い磁化率を得ることができるため、体表面に存在する患部に限られず広範囲へのドラッグ・デリバリーへ適用することができる。

また、薬剤を患部へ誘導後、交流磁場を印加することにより温度を上昇させがん細胞を殺傷することも可能である。

その結果、従来における、経口投与が困難なこと、担体分子が一般的に巨大であること、あるいは薬剤分子との結合強度、親和性に技術的な問題があることを解決することができ

40

50

、実用化が容易なドラッグ・デリバリー・システムを実現することが出来る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

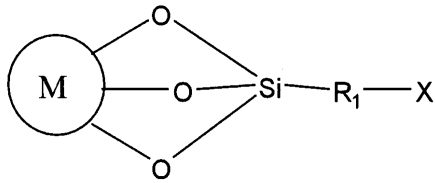
次に、本発明の実施の形態について説明する。以下の実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施することができる。

【0015】

(薬剤)

本発明の薬剤は、下記式(I)で示される酸化鉄微粒子を含む、磁性を有する薬剤である。

【化1】



(式(I)中、Mは四酸化三鉄又は三酸化二鉄であり、R₁は炭化水素基であり、Xは核酸又は医薬化合物である)

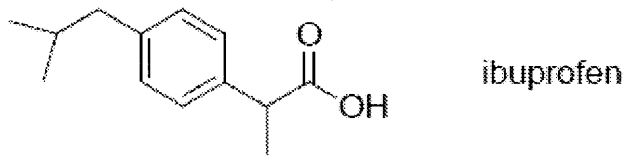
【0016】

前記Xは、アデニン、グアニン、チミン、シトシン、ないしウラシルからなる核酸が複数結合されてなることが好ましい。

【0017】

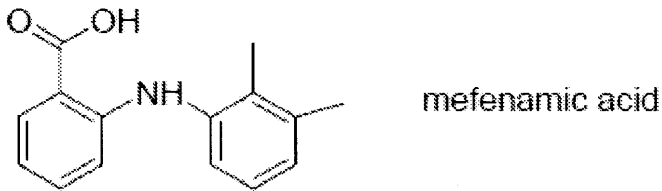
Xは、下記式(1)~(27)のいずれかの化合物から水素が脱離した置換基であることが好ましい。

【化6】



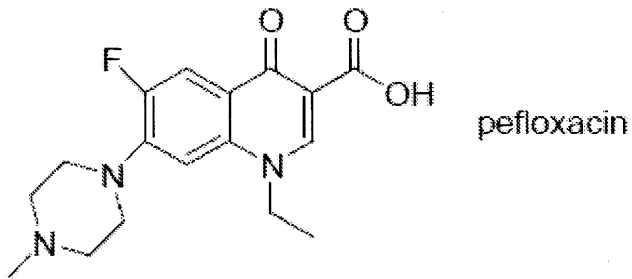
(1) : イブプロフェンピコノール、フェニルプロピオン酸系鎮痛・消炎剤

10



(2) : メフェナム酸、アントラニル酸系解熱消炎鎮痛剤

20

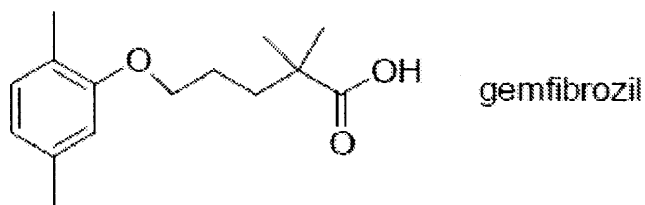


(3) : 高脂血症治療剤

30

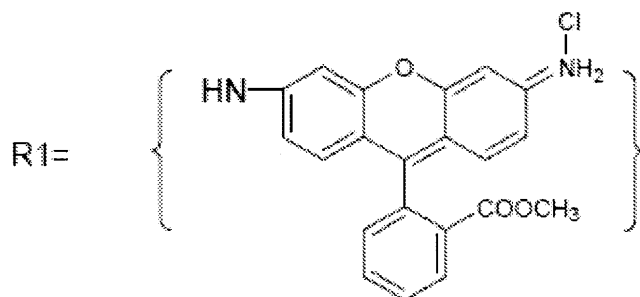
【0018】

【化7】



(4) : 抗菌剤

40

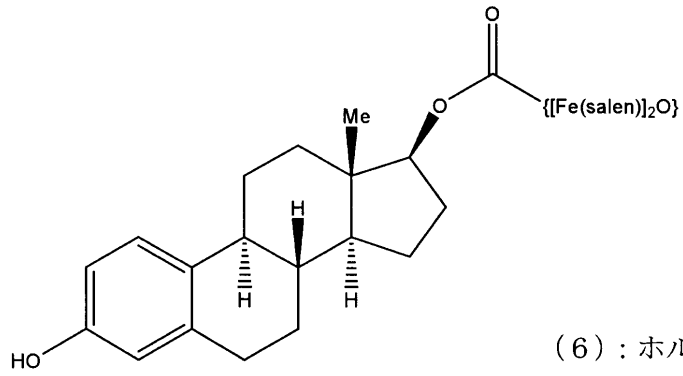


(5) : 蛍光色素 (ローダミン)

50

【 0 0 1 9 】

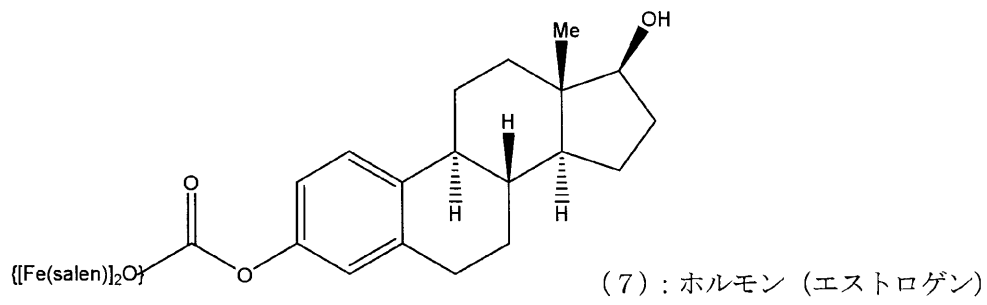
【 化 8 】



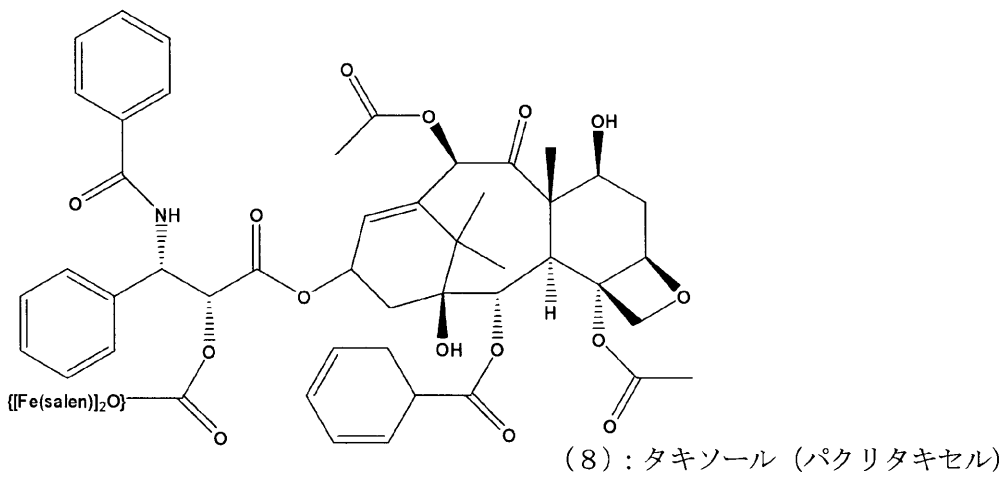
10

【 0 0 2 0 】

【 化 9 】



20

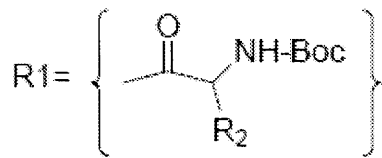


30

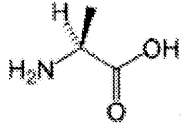
【 0 0 2 1 】

40

【化10】



(9) : アミノ酸 (グリシン)

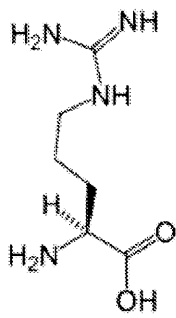


(10) : アミノ酸 (アラニン)

10

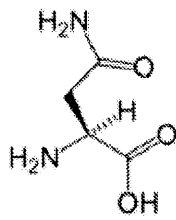
【0022】

【化11】



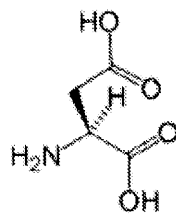
(11) : アミノ酸 (アルギニン)

20



(12) : アミノ酸 (アスパギン)

30

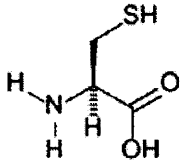


(13) : アミノ酸 (アスパラギン酸)

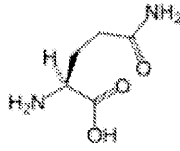
40

【0023】

【化 1 2】

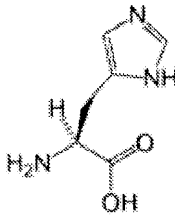


(14) : アミノ酸 (システイン)



(15) : アミノ酸 (グルタミン酸)

10

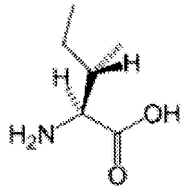


(16) : アミノ酸 (ヒスチジン)

20

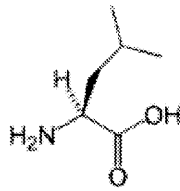
【 0 0 2 4 】

【化 1 3】

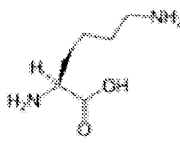


(17) : アミノ酸 (イソロイシン)

10

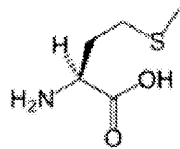


(18) : アミノ酸 (ロイシン)

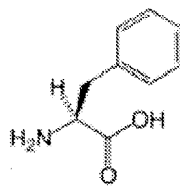


(19) : アミノ酸 (リシン)

20



(20) : アミノ酸 (メチオニン)

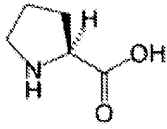


(21) : アミノ酸 (フェニルアラニン)

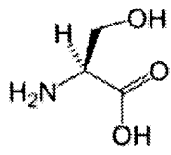
30

【 0 0 2 5 】

【化 1 4】

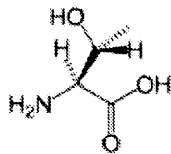


(22) : アミノ酸 (プロリン)



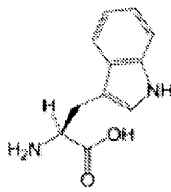
(23) : アミノ酸 (セリン)

10



(24) : アミノ酸 (トレオニン)

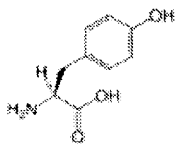
20



(25) : アミノ酸 (トリプトファン)

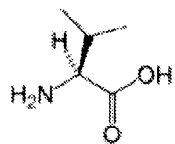
【 0 0 2 6】

【化 1 5】



(26) : アミノ酸 (チロシン)

30



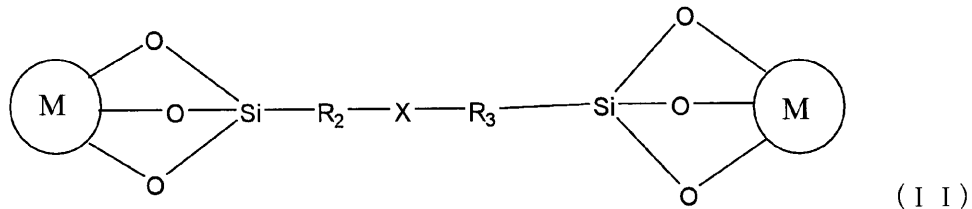
(27) : アミノ酸 (バリン)

40

【 0 0 2 7】

本発明の薬剤は、下記式 (I I) で示される酸化鉄微粒子を含む、磁性を有する薬剤である。

【化2】



(式(I I)中、Mは四酸化三鉄又は三酸化二鉄であり、 R_2 、 R_3 は炭化水素基であり、Xは核酸又は医薬化合物である)

10

上記において、 R_1 、 R_2 、 R_3 の例としては、例えばアルカン、アルケン、アルキンが好適である。

【0028】

本発明の薬剤は、酸化鉄により医薬化合物を内包した、磁性を有する薬剤である。

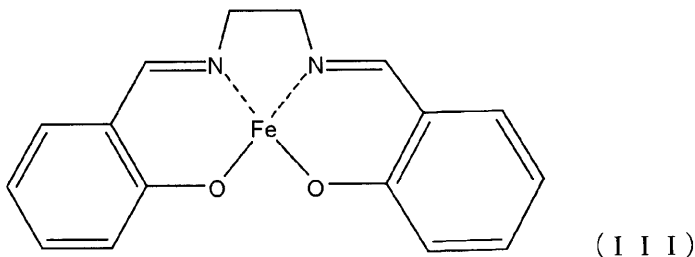
【0029】

内包される前記医薬化合物としては、任意の薬剤を用いることができ、例えば、磁性をもたない市販の薬剤や有機磁性体を用いることができる。内包される医薬化合物として有機磁性体を用いた場合には、運び屋としての酸化鉄が医薬化合物から離れた後も医薬化合物自体の磁性を利用することができる。

内包される前記医薬化合物は、下記式(I I I)で示される鉄サレン錯体又はその誘導体であることが好ましい。

20

【化3】



30

【0030】

本発明の磁性を有する薬剤は、生体内マーカーであってもよい。

本発明の薬剤の使用例としては、薬剤自体が磁性を有するため、個体に投与した後、当該個体に磁界を加えて、薬剤を目的とする組織又は患部に誘導させることができる。

別の使用例としては、前記個体外表面から前記組織又は患部に磁場を与えて、薬剤を当該組織又は患部に誘導させることができる。

別の使用例としては、前記個体の組織内又は患部内に磁力発生手段を適用し、薬剤を当該組織又は患部に誘導させることができる。

別の使用例としては、前記個体の組織内又は患部内に当該個体の体液を供給する血管等の経路の途中に磁力発生手段を配置して、薬剤を下流の組織又は患部に誘導させることができる。

40

【0031】

(薬剤誘導システム)

本発明の磁性を有する薬剤は、体内に投与した当該薬剤を、当該薬剤の磁性を利用して所定の患部に誘導する誘導システムであって、個体の表面、組織、又は患部に対して磁場を発生する手段を配置するようにした、薬剤の誘導システム、に適用することができる。本発明の磁性を有する薬剤は、体内に投与した当該薬剤を、当該薬剤の磁性を利用して所定の患部に誘導する誘導システムであって、個体に対して磁場を発生する手段と、当該磁場を前記個体の目的とする組織又は患部に誘導する手段と、を備える薬剤の誘導システム、に適用することができる。

50

前記磁場を発生する手段は、2つの磁石を対にして当該二つの磁石の間に前記目的とする組織又は患部を置き、当該組織又は患部に磁束を集中させるように構成されてなることが好ましい。

前記目的とする組織又は患部は、MRI又はCTによって同定されることが好ましい。

【0032】

(磁気検出装置)

本発明の磁性を有する薬剤は、体内に投与した当該薬剤の磁性を検出することにより、当該薬剤の体内動態を検知する磁気検出装置に適用することができる。

本発明の磁性を有する薬剤は、体内に投与した当該薬剤の磁性を検出することにより、当該薬剤の体内分布を検知し、当該薬剤が示す生体機能(脳機能など)を定量する磁気検出装置に適用することができる。

10

前記薬剤の磁性は、磁気共鳴誘導によって検出することが好ましい。

【0033】

(機能診断、がん化学療法)

本発明の磁性を有する薬剤の別の使用例として、がん組織に誘導された薬剤に電磁波を当てることにより、局所的に温度を上昇させ、がん細胞を特異的に殺傷することができる。

このように、本発明の薬剤を用いれば、一つの薬剤で機能診断及びがん化学療法を同時に行うことができる。例えば、がん化学療法が可能なMRI診断装置、磁場誘導ドラッグ・デリバリー・システムを提供することができる。

20

【実施例】

【0034】

以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0035】

(実施例1)

上記式(I)において、Mが四酸化三鉄(マグネタイト)であり、 R_1 がアルカンであり、Xが抗菌剤のgemfibrozilである化合物、及び上記式(II)で示される化合物、を用いて、以下の実験を行った。

ラットL6細胞が30%のコンフルエントの状態の時に上記式で示されるFe錯体粉末を磁石に引き寄せられるのが目視できる程度の量を培地にふりかけて48時間後に培地の状態を写真撮影した。

30

図1はラットL6細胞の培地がある角型フラスコに棒磁石を接触させた状態を示している。次いで、48時間後角型フラスコ底面の一端から他端までを撮影し、細胞数を算出した結果を図2に示す。図2において磁石から近位とは、角型フラスコ底面における磁石端面の投影面積内を示し、磁石から遠位とは、角型フラスコ底面において磁石端面と反対側にある領域を示す。

【0036】

図2に示すように、磁石から近位では鉄サレン錯体が引き寄せられて鉄サレン錯体の濃度が増し鉄サレン錯体のDNA抑制作用によって細胞数が遠位よりも極端に低いことが分かる。この結果、本発明による、磁性を持った薬剤と、磁気発生手段とを備えたシステムによって、個体の目的とする患部や組織に薬剤を集中して存在させることが可能となる。次に本発明に係る誘導装置の他の例について説明する。この誘導装置は、図3に示すように重力方向に互いに向き合う一対の磁石230, 232がスタンド234とクランプ235によって支持されており、磁石の間には金属板236が置かれている。一対の磁石間に金属板、特に鉄板をおくことにより、局所的に一様で強力な磁界を作り出すことができる。

40

【0037】

この誘導装置は磁石の代わりに電磁石を用いて発生磁力を可変にすることができる。また、XYZ方向に一対の磁力発生手段を移動できるようにして、テーブル上の固体の目的

50

とする位置に磁力発生手段を移動させることができる。

この磁界の領域に固体の組織を置くことにより、この組織に薬剤を集中させることができる。体重約30グラムのマウスに既述の金属錯体（薬剤濃度5mg/ml（15mM））を静注して開腹し、右の腎臓を前記一対の磁石の間に来るようにマウスを鉄板の上に置く。

使用した磁石は、信越化学工業株式会社製 品番：N50（ネオジウム系永久磁石） 残留磁束密度：1.39-1.44 Tである。このとき、右側の腎臓に与えられた磁場は約0.3（T）で左側の腎臓に与えられる磁場はその約1/10である。左の腎臓及び磁界を適用しない腎臓（コントロール）と共に、マウスの右腎に磁界を加えて10分後MRIでSNRをT1モード及びT2モードで測定した。その結果、図4に示すように、磁界を加えた右腎（RT）が左腎（LT）及びコントロールに比較して薬剤を組織内に留め置くことができることが確認された。

10

【0038】

また、薬剤に磁場強度2000e（エルステッド）、周波数50kHzから200kHzの交流磁場を印加したところ2 から10 薬剤の温度が上昇した（図5）。これは、体内投与時の温度に換算したところ39 から47 に相当しがん細胞を殺傷することが可能な温度域であることを確認した。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】磁場における薬剤の所在を検証する実験システムの概要を示すブロック図である

20

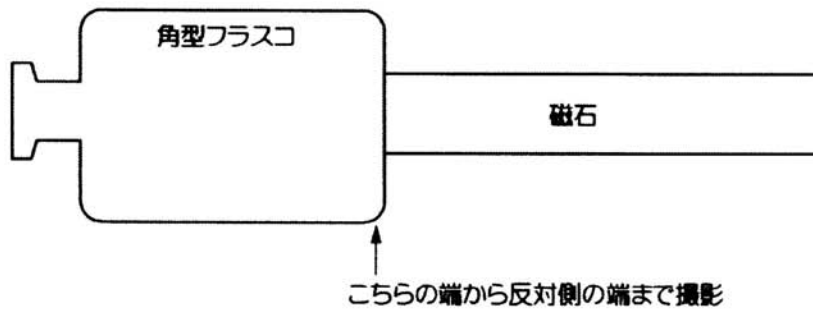
【図2】磁場における薬剤濃度の変動に基づく、細胞数の測定結果を示す特性図である。

【図3】本発明に係わる誘導装置の他の実施形態を示す斜視図である。

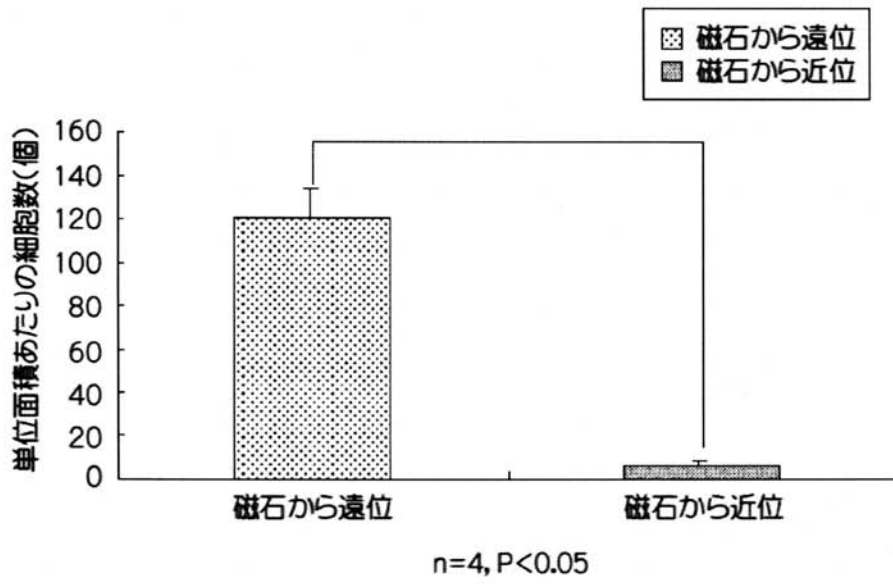
【図4】マウスの腎臓に対する、MRI測定結果（T1強調信号）のグラフである。

【図5】薬剤に交流磁場を印加したときの温度上昇のグラフである。

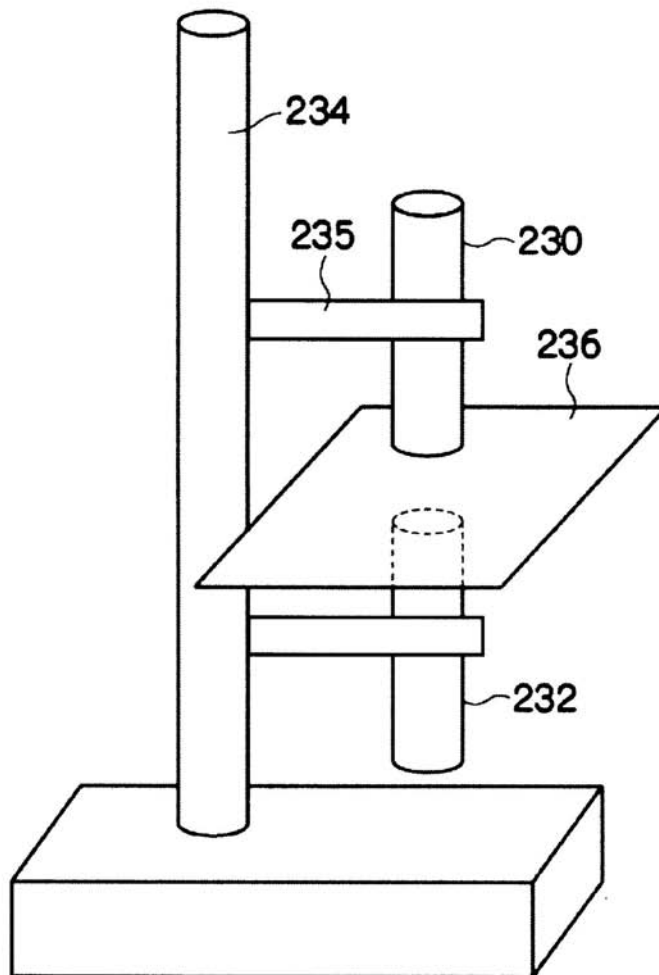
【図1】



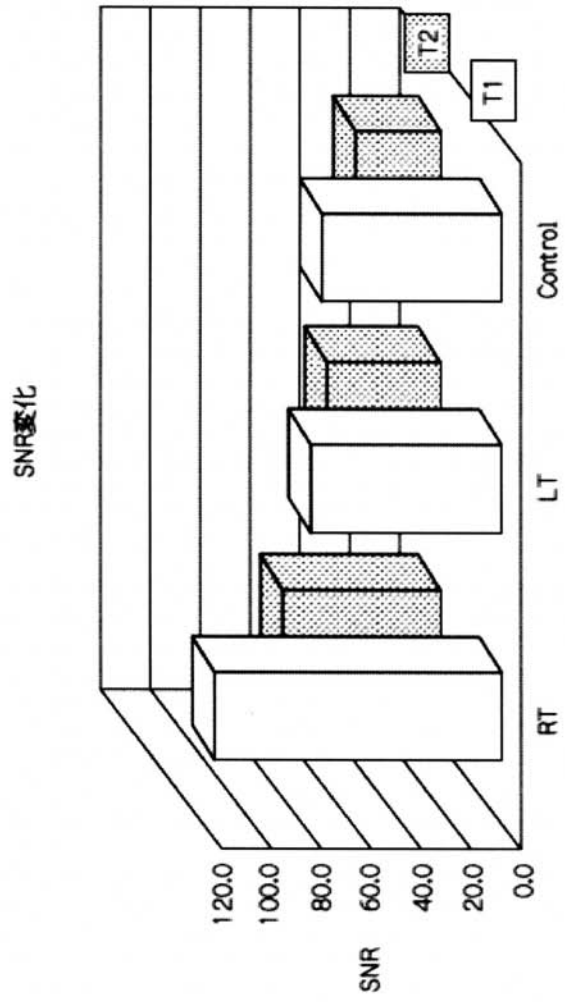
【 図 2 】



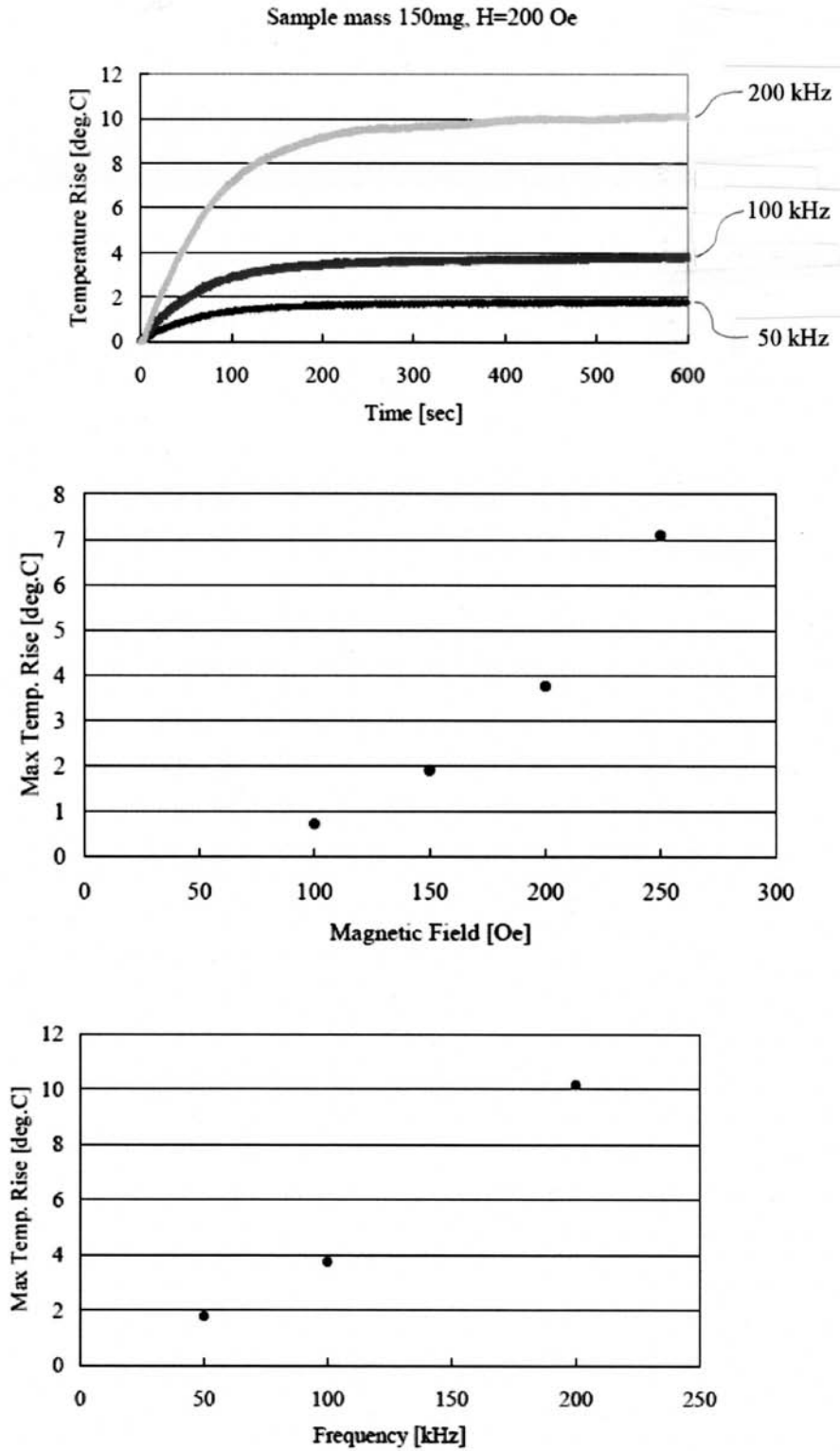
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04		4 H 0 5 0
A 6 1 K 49/00	(2006.01)	A 6 1 K 49/00	C	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10		
A 6 1 K 31/295	(2006.01)	A 6 1 K 31/295		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5	
C 0 7 F 7/18	(2006.01)	C 0 7 F 7/18	Z	
C 0 7 F 19/00	(2006.01)	C 0 7 F 7/18	P	
C 0 7 F 15/02	(2006.01)	C 0 7 F 19/00		
		C 0 7 F 15/02		

Fターム(参考)	4C076	AA22	AA95	BB11	CC17	CC27	CC31	CC41	DD21	EE59	FF11
		FF67	FF68	FF70	GG41						
	4C085	HH07	JJ03	KA28	KB08	KB37	KB42	KB45	KB55	KB56	KB65
		KB92	LL12	LL18	LL20						
	4C086	AA01	AA02	EA17	EA18	MA02	MA05	MA09	MA10	MA23	MA66
		NA05	NA06	NA10	NA13	NA14	ZA81	ZB21	ZB26	ZB35	
	4C206	AA01	AA02	DA28	JB11	KA01	MA02	MA05	MA13	MA14	MA21
		MA43	MA86	NA05	NA06	NA10	NA13	NA14	ZA81	ZB21	ZB26
		ZB35									
	4H049	VN01	VP01	VQ07	VQ19	VQ25	VQ31	VR21	VR43	VU06	
	4H050	AA03	AB20	WB13	WB21						