

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6238955号
(P6238955)

(45) 発行日 平成29年11月29日 (2017.11.29)

(24) 登録日 平成29年11月10日 (2017.11.10)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 51/02 (2006.01)

A 6 1 K 51/02 1 0 0

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 K 51/02 2 0 0

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/04

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12

請求項の数 8 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-502531 (P2015-502531)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月27日 (2013.3.27)
 (65) 公表番号 特表2015-511631 (P2015-511631A)
 (43) 公表日 平成27年4月20日 (2015.4.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2013/052457
 (87) 国際公開番号 W02013/144879
 (87) 国際公開日 平成25年10月3日 (2013.10.3)
 審査請求日 平成28年3月8日 (2016.3.8)
 (31) 優先権主張番号 12162272.4
 (32) 優先日 平成24年3月29日 (2012.3.29)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 505470786
 ビーエーエスエフ コーポレーション
 アメリカ合衆国、ニュージャージー州、O
 7 9 3 2、フローラム パーク、パーク
 アヴェニュー、1 0 0
 (74) 代理人 100114890
 弁理士 アインゼル・フェリックス＝ライ
 ンハルト
 (74) 代理人 100118072
 弁理士 醍醐 美知子
 (74) 代理人 100135633
 弁理士 二宮 浩康
 (72) 発明者 フークストラ、ヤーコプス
 オランダ国 3 4 5 4 ペーカー デ メ
 ールン ストレイクフィルテル 6 7 内
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ランタニドの酸化物を含むアモルファスカーボン担持ナノ粒子、およびその調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

手術または治療によるヒトまたは動物の体の処置方法、あるいはヒトまたは動物の体に
 実施する診断方法に使用される医薬品であって、医薬品は、ランタニドの酸化物のナノ粒
子が担持された多孔性アモルファスカーボン粒子を含み、直径 2 5 μ m ～ 2 5 0 μ m である
ボディーである、医薬品。

【請求項 2】

前記ランタニドの酸化物のナノ粒子は 1 0 n m またはそれ未満の直径を有する、請求項
 1 に記載の医薬品。

【請求項 3】

前記ランタニドの酸化物は酸化ホルミウムである、請求項 1 又は請求項 2 記載の医薬品
。

【請求項 4】

前記ボディーが本質的に球状である、請求項 1 ～ 請求項 3 のいずれか 1 項記載の医薬品
。

【請求項 5】

前記ボディーがその表面上に 1 つまたは複数の官能基をさらに含む、請求項 1 ～ 請求項
 4 のいずれか 1 項記載の医薬品。

【請求項 6】

放射線治療に使用される、請求項 1 ～ 請求項 5 のいずれか 1 項記載の医薬品。

【請求項 7】

肝障害または腎障害の処置に使用される請求項 1～請求項 6 のいずれか 1 項記載の医薬品。

【請求項 8】

請求項 1～請求項 7 のいずれか 1 項記載の医薬品を製造するためのプロセスであって、炭素源材料を前記ランタニドの塩の溶液と接触させて、前記炭素源材料に含浸させるステップ；

前記含浸させた炭素源材料を乾燥させるステップ；

不活性条件下、前記乾燥させた含浸材料を熱分解に供するステップ；および、

熱分解後に得られた多孔性アモルファスカーボン粒子に担持されたランタニドの酸化物のナノ粒子を含むボディーを用いて、前記医薬品を調製するステップを含み、

前記ボディーは直径 25 μm ～250 μm である、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アモルファスカーボン粒子に担持されたランタニドの酸化物、特に酸化ホルミウム (Ho_2O_3) の小粒子 (ナノ粒子) を含むボディーに関する。本発明はさらに、こうしたカーボン担持ナノ粒子のボディーを製造するためのプロセスのほか、こうしたカーボン担持ナノ粒子のボディーの、治療用途における使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ランタニド、特にホルミウムは、肝転移の放射線塞栓療法に使用することができる。中性子照射により ^{165}Ho は β 線放射体である ^{166}Ho となる。放射性ホルミウムは、腫瘍のラジオ波焼灼治療で有望な結果を示している。悪性メラノーマのラットモデルを用いた $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3$ の腫瘍内注射も、有望な結果を示している (リー, J. D. (Lee, J. D.) ら著、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ニュークリア・メディシン・アンド・モレキュラー・イメージング (European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging)、29号 (2002年)、p. 221-230を参照)。

【0003】

ホルミウムは、ホルミウム-166 (^{166}Ho) への照射時に β 線放射体および γ 線放射体の両方になるため、注目されている。したがってホルミウムは、核医学イメージングおよびラジオ波焼灼の両方に使用することができる。さらに、ホルミウムは、たとえばブルト, W. (Bult, W.) ら著、ファーマシューティカル・リサーチ (Pharmaceutical Research) 26号 (2009年)、p. 1371により記載されているように、その高い減衰係数および常磁性のためコンピューター断層撮影 (computed tomography) およびMRIにより可視化することもできる。ホルミウムアセチルアセトナート (HoACAC) を封入したポリ (L-乳酸) (PLLA) ミクロスフェアが当該技術分野において公知である (ネイセン, J. F. W. (Nijssen, J. F. W.) ら著、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ニュークリア・メディシン・アンド・モレキュラー・イメージング、26号 (1999年)、p. 699-704)。PLLAコーティングは、 HoACAC を生体適合性にするのに使用された。こうした放射性ミクロスフェアの肝動脈への投与により、放射性ミクロスフェアは肝臓内、特に腫瘍内および腫瘍周辺にトラップされる。

【0004】

PLLAコーティングの使用における問題は中性子照射に対する感受性であり、それによりコーティングが損傷する可能性がある。ネイセン, J. F. W. ら著、バイオマテリアルズ (Biomaterials)、23号 (2002年)、p. 1831-1839を参照されたい。

【0005】

ミヤワキ, J. (Miyawaki, J.) 著、ジャーナル・オブ・フィジカル・ケミストリーB (Journal of Physical Chemistry B、110号(2006年)、p. 5179-5181に記載されているように、単層カーボンナノホーン内に超微細な Gd_2O_3 ナノ粒子を合成することも当該技術分野において公知である。カーボンナノホーンの欠点は、こうした材料を製造するための方法のスケールアップが難しいことである。結果として、工業レベルでのこうした材料の使用コストが極めて高くなる。さらに、フエイーイン, C. (Huey-Ing, C.) 著、コロイズ・アンド・サーフェスズ A ; フィジオケミカル・アンド・エンジニアリング・アスペクツ (Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects)、242号(2004年)、p. 61-69) には、二酸化セリウムナノ粒子の調製方法も記載されている。しかしながら、いずれの文書にも、調製されたランタニド酸化物ナノ粒子をアモルファスカーボンに担持し、放射線治療に使用し得ることについて記載されていない。

10

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0006】**

本発明の目的は、アモルファスカーボンに担持された、ランタニド、特にホルミウムの1種または複数種の酸化物のナノ粒子を含むボディーを提供することである。別の目的は、ランタニド、特にホルミウムの酸化物のナノ粒子をその上におよび／またはその中に有するカーボン粒子のそうしたボディーであって、放射線治療に使用することができるボディーを提供することである。

20

【0007】

ランタニドの酸化物を含む微粒子は、前記酸化物をカーボンと組み合わせて形成させることにより作製することができることが明らかになった。

【0008】

したがって第1の態様では、本発明は、ランタニドの酸化物のナノ粒子を付着させたアモルファスカーボン粒子を含むボディーに関する。典型的にはナノ粒子は、10nmまたはそれ未満の直径を有する。ナノ粒子は、多孔性アモルファスカーボン粒子の、(内)孔領域を含む表面上に存在する。

【0009】

本明細書で定義されるアモルファスカーボン粒子は、結晶の長距離秩序がないカーボン材料である。E. フィッター (E. Fitzer) 著、(IUPAC 勧告、1995年) ピュア・アンド・アプライド・ケミストリー (Pure & Applied Chemistry)、67号(1995年)、p. 473-506に記載されているように、短距離秩序は存在するが、グラファイト格子およびダイヤモンド格子の原子間距離および／または原子間角度がずれている。

30

【0010】

本ナノ粒子は、アモルファスカーボン粒子に担持された、および／またはアモルファスカーボン粒子内に存在したまま、投与することができる。担持されたナノ粒子を含むアモルファスカーボン粒子のボディーは、数十ナノメートルから1ミリメートルまたはそれ以上までの範囲の任意の所望の大きさに合わせることができる。典型的にはその大きさは、10 μm ~1000 μm 、好ましくは15~500 μm 、一層好ましくは20~400、さらに一層好ましくは25~250 μm の範囲である。ボディーの大きさは、出発材料の大きさにより判定してもよい。本発明に従いナノ粒子をカーボン粒子に加えた後、それを粉碎または微粉碎し、その後任意にサイズ分離(たとえば篩い分け、および／または、たとえば流動層またはいわゆる風力分級における密度差に基づく分離により)を行い、所望の大きさのボディーを得てもよい。

40

【0011】

本発明のボディーのナノ粒子は、好ましくは10nmまたはそれ未満の直径を有し、一層好ましくは直径は5nmまたはそれ未満である。

50

【0012】

本発明のボディーは、医薬品として使用してもよい。特に本発明のボディーは、手術または治療によるヒトまたは動物の体の処置および診断方法に使用することができる。こうした治療には、たとえば、放射線治療、特に放射線塞栓が含まれる。本発明のボディーは、たとえば肝障害または腎障害、特に腫瘍、より具体的には転移の処置に使用することができる。

【0013】

本発明のボディーは、1つまたは複数の活性基を粒子の表面に結合させて機能化してもよい。この表面はアモルファスカーボンを含むので、表面に化学基を比較的結合しやすいことが明らかになった。こうした活性基は、核酸、脂質、脂肪酸、糖質、ポリペプチド、

10

【0014】

アミノ酸、タンパク質、血漿、抗体、抗原、リボソーム、ホルモン、マーカーおよびこれらの組み合わせから選択してもよい。

【0015】

本発明のボディーのもう1つの利点は、カーボンが中性子減速材として働くため、カーボン担体が中性子照射に対して比較的安定であることである。

ランタニド系列には、原子番号57～71、すなわちLa（原子番号57）、Ce（58）、Pr（59）、Nd（60）、Pm（61）、Sm（62）、Eu（63）、Gd（64）、Tb（65）、Dy（66）、Ho（67）、Er（68）、Tm（69）、Yb（70）およびLu（71）（ランタン、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウムおよびルテチウム）からなる群の15種の金属元素が含まれる。好ましくはランタニドの酸化物として Ho_2O_3 を使用する。

20

【0016】

本ボディーは、アモルファスカーボン粒子の形態であり、その全体積にわたって孔を有する。これらの孔の表面上にナノ粒子が分散される。本発明の利点の1つは、ナノ粒子の分散が非常に均一であることである。

【0017】

本発明のボディーの直径は、球状粒子をいう。ボディーの形状が球状から外れている場合、直径は、粒子の最大寸法をいう。好ましくは本発明のボディーは球状または本質的に球状であり、特に1に近い、たとえば0.75超、好ましくは0.85超の球形度を有する。ある粒子の球形度は、前記粒子と同じ体積を有する球の表面積と前記粒子の表面積との比である。

30

【0018】

ランタニドの結晶性酸化物のナノ粒子もまた、典型的には本質的に球状であり、すなわち0.85超、好ましくは約1の球形度を有する。

【0019】

本発明のボディーのランタニド酸化物粒子は非常に小さいけれども、その結晶構造は、すべてのランタニドの酸化物で立方晶系である、酸化物バルク材料に通常生じる結晶構造と同じである。

40

【0020】

得られるボディー全体に均一に分布した小さな金属酸化物粒子を製造するには、ランタニド酸化物前駆体の均一な分布が重要である。このためカーボン前駆体材料は、対応するランタニドの塩の溶液と接触させる、特に含浸させる。好ましいのは水溶液である。一般に水への溶解度が良好であるため、対応するランタニドニトレートを使用することが好ましい。対応するCl塩、Br塩およびI塩を使用してもよいが、これらは、対応する望ましくないハロゲン化合物の形成の原因となり得るので、それほど好ましくない。

【0021】

本発明のボディーは、

一炭素源材料を前記ランタニドの塩の水溶液と接触させて前記炭素源材料に含浸させる

50

ステップ；

－前記含浸させた炭素源材料を乾燥させるステップ；および

－不活性条件下、前記乾燥させた含浸材料を熱分解に供するステップを含むプロセスにより製造することができる。

【0022】

本発明のボディー上の結晶ランタニド酸化物を含むナノ粒子の大きさは、水溶液中のランタニド塩の濃度を選択することにより制御することができる。濃度を高くすると、ナノ粒子の直径が大きくなり、濃度を低くすると、ナノ粒子は小さくなる。典型的な濃度は、塩の溶解度に応じて0.01～1.5 g/ml、好ましくは0.1～1 g/mlの範囲である。

10

【0023】

炭素源材料は、熱分解時に粒子を本質的に含むカーボンを製造するのに十分な炭素原子を含む材料である。好適な材料には、たとえばセルロース、好ましくは微結晶性セルロース（たとえば本明細書に援用する国際公開第2007/131795A号に記載されたMCC）があるほか、綿；糖またはキトサンなどの糖質；および活性炭などの他の材料を使用してもよい。たとえば100～200 μmから1000～1400 μmの広範囲の直径で利用することができ、0.9～0.95の球形度を有する極めて好適なMCC粒子は、Cellets（商標）という商標名で入手可能である。

【0024】

典型的には乾燥ステップは、乾燥させた生成物が恒量になるまで行う。好ましくは乾燥は、室温（約25℃）で行う。

20

【0025】

熱分解ステップは、非カーボン材料の大部分または全部が揮発性化合物に変換されるのに十分な温度まで乾燥させた含浸材料を加熱することにより行う。このステップは、不活性条件下、すなわちカーボンと周囲とが反応しない条件下で行う。好ましくはこうした条件は、空気から酸素を除去することを含む。これは好ましくは、酸素を含む空気を散逸させるのに使用する典型的な「不活性」ガス下、たとえば窒素または貴ガス下、たとえばアルゴンまたはヘリウム下で熱分解を行うことで得ることができる。

【0026】

典型的にはカーボン粒子は熱分解時に収縮するため、本発明のボディーは、たとえばその当初の直径に対して10～30%収縮する。

30

【0027】

本発明のプロセスは、アモルファスカーボン粒子を除去することにより純粋な形態のナノ粒子を得るその後のステップをさらに含んでもよい。典型的にはアモルファスカーボン粒子は、二酸化炭素に酸化することにより除去する。ガス状酸素による酸化は、約500℃未満の温度の酸素を含むガス流中での熱処理により行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】ナノ粒子が担持されたアモルファスカーボン粒子を含む、粉碎された本発明によるボディーの透過型電子顕微鏡写真（TEM：Transmission Electron Micrograph）画像を示す。

40

【図2】本発明のカーボン担持酸化ホルミウム粒子の高分解能TEM（HR-TEM）画像を示す。格子縞を示してある。この図内の破線の円は、約5 nmの直径を有するナノ粒子を示す。

【図3】本発明のカーボン担持酸化ホルミウム粒子のTEM画像（高角度散乱暗視野、HAADF：high angle annular dark field）を示す。

【図4】図3に示す矢印に沿った元素分析を示す。酸素信号は酸化ホルミウムナノ粒子を示す。

【図5】以下の例により製造された本発明のカーボン担持酸化ホルミウム粒子のボディーに関する低倍率の走査型電子顕微鏡写真（SEM）像を示す。

50

【図6】ランタニドの酸化物のナノ粒子(2)が存在する多孔性アモルファスカーボン担体粒子(3)を含む、本発明によるボディー(1)を模式的に示す。

【実施例】

【0029】

次に以下の非限定的な例により本発明について説明する。

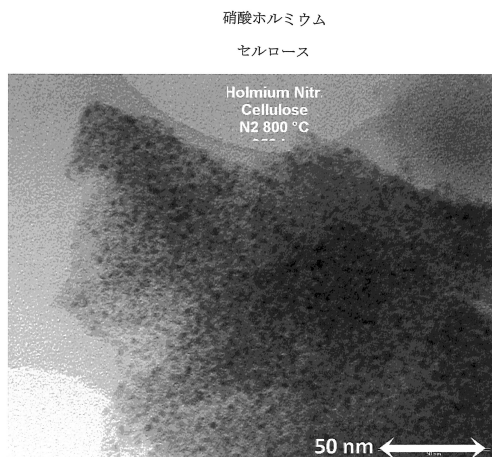
【0030】

2グラムの親水性のMCC球(シンタファーム(Synthapharm)から入手したCellets(商標)100、粒度分布100~200 μm)には、湿式含浸により添加を行った。この目的のため、この球を硝酸ホルミウム五水和物(2gの $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、シグマアルドリッチ(Sigma-Aldrich)、99.9%純度、20mlの H_2O 中)に浸漬した。この溶液中で時々攪拌しながら球を24時間放置した。次に、ガラスフィルターを備えたブフナー漏斗を使用して、含浸させた球を濾過し、その後単離された球を80 $^{\circ}\text{C}$ で、恒量になるまで室温で乾燥させた。その後、不活性な窒素雰囲気下、3時間800 $^{\circ}\text{C}$ で熱分解を行った。走査型電子顕微鏡および透過型電子顕微鏡を利用して、得られたホルミウム粒子および炭素支持体を撮像した。通常のTEMのほか、電子線回折パターンを記録した。

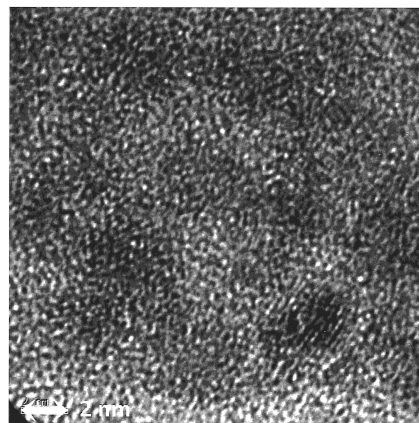
【0031】

図1のTEM画像および図2のHR-TEM画像から、非常に小さな結晶子サイズ(5nm未満)の粒子が形成され、アモルファスカーボン内に担持されていることが推定される。HAADF検出器によるSTEM画像(図3)も同じことを示す。元素分析(図4)は、サンプルに酸素が多く含まれていることを示していることから、ホルミウムが酸化物状態で存在することが示唆される。電子線回折(図示せず)からは、ホルミウムが立方晶構造の Ho_2O_3 として存在することが実証される。図5は、低倍率の本発明のボディーを示し、含浸させたMCC粒子が熱分解後に均一な粒度分布を有することを示している。

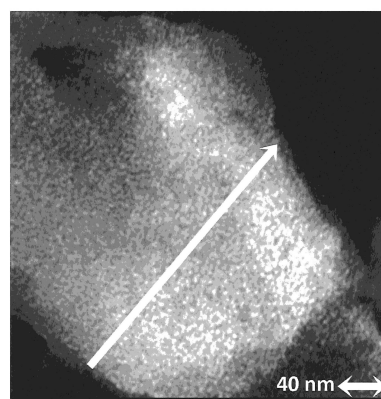
【図1】



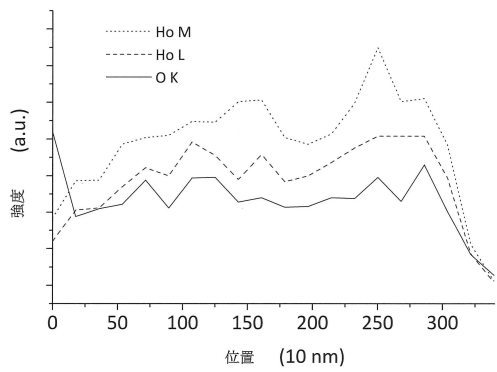
【図2】



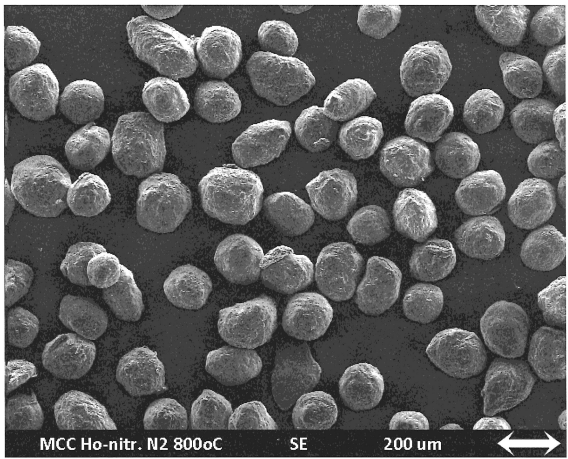
【図3】



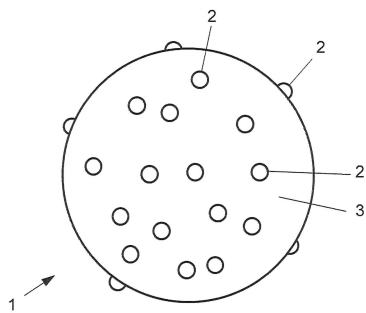
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 33/24 (2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 33/24

(72)発明者 ブルーキンク, エーフヤン
オランダ国 3 4 5 4 ペーカー デ メールン ストレイクフィルテル 6 7 内
(72)発明者 イェネスケンス, レオナルドゥス ヴィナント
オランダ国 3 4 5 4 ペーカー デ メールン ストレイクフィルテル 6 7 内
(72)発明者 ヘース, ヨン ヴィルヘルム
オランダ国 3 4 5 4 ペーカー デ メールン ストレイクフィルテル 6 7 内

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特開2011-236146 (JP, A)
特表2009-543886 (JP, A)
特表2002-535237 (JP, A)
特表2006-525238 (JP, A)
Diamond & Related Materials, 2007年, 16, p.1905-1911

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2 ,
A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4 ,
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8 ,
A 6 1 K 5 1 / 0 0 - 5 1 / 1 2 ,
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0 ,
B 0 1 J 2 / 0 0 - 2 / 3 0 , 2 1 / 0 0 - 3 8 / 7 4

CAp l u s (STN) ,
REG I S T R Y (STN) ,
MED L I N E (STN) ,
EMB A S E (STN) ,
B I O S I S (STN)