

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年3月16日 (16.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/028129 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 49/00 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/016415

(22) 国際出願日:

2005年9月7日 (07.09.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-263979 2004年9月10日 (10.09.2004) JP
特願2005-106146 2005年4月1日 (01.04.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 青木 孝夫 (AOKI, Takao) [JP/JP]; 〒2590132 神奈川県中郡二宮町緑が丘2-17-5 Kanagawa (JP). 山根 深一 (YAMANE, Shinichi) [JP/JP]; 〒2520805 神奈川県藤沢市円行2丁目1番地7 Kanagawa (JP). 河波 伸一 (KAWANAMI, Shinichi) [JP/JP]; 〒2480036 神奈川県鎌倉市手広1-1-1 手広寮310 Kanagawa (JP). 小屋松 祐一 (KOYAMATSU, Yuichi) [JP/JP]; 〒2480031 神奈川県鎌倉市鎌倉山3丁目20-1 鎌倉山寮404号室 Kanagawa (JP). 渡辺 恵史 (WATANABE, Yoshifumi) [JP/JP]; 〒2210865 神奈川県横浜市神奈川区片倉2-20-15 Kanagawa (JP). 浜地 格 (HAMACHI, Itaru) [JP/JP]; 〒6170006 京都府向日市上植野町8-10-4-502 Kyoto (JP). 鈴木 亮

(SUZUKI, Ryo) [JP/JP]; 〒2291135 神奈川県相模原市大島2805 Kanagawa (JP). 小岩 雅和 (KOIWA, Masakazu) [JP/JP]; 〒2210005 神奈川県横浜市神奈川区松見町4-943 Kanagawa (JP). 井田 伸夫 (IDA, Nobuo) [JP/JP]; 〒2480033 神奈川県鎌倉市腰越1404-2 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 岩見 知典 (IWAMI, Tomonori); 〒5208558 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社知的財産部内 Shiga (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL PREPARATION

(54) 発明の名称: 医薬品製剤

(57) Abstract: A medicinal preparation which has a ligand structure capable of specifically recognizing a target site and contains an amphiphilic compound having a chain-type hydrophilic group and a hydrophobic or amphiphilic group. This medicinal preparation with the use of an amphiphilic compound, which has a specific structure carrying a chain-type hydrophilic group having an appropriate flexibility introduced thereinto, is in the form of fine grains suitable for drug targeting. It is expected that the medicinal preparation exerts a prolonged pharmacological effect and can be in the form of a granular preparation showing remarkable site-targeting properties. By appropriately selecting a matrix-forming material, it is possible to control the drug-release characteristics of this medicinal preparation.

(57) 要約: 本発明の医薬品製剤は、標的部位を特異的に認識する配位子 (リガンド) 構造、鎖状親水性基、疎水性もしくは両親媒性の基を有する両親媒性化合物を含有する医薬品製剤である。本発明の医薬品製剤は、適度の柔軟性を有する鎖状親水性基を導入した特定の構造の両親媒性化合物を用いており、薬物標的指向化 (ターゲティング) に好適な微粒子となる。本発明の医薬品製剤は、薬理効果の持続が期待できる。顕著な部位指向性の示される粒子製剤を形成できる。また、本発明の医薬品製剤は、マトリックス形成材料の選択により、薬物の放出特性の制御も可能となる。

WO 2006/028129 A1

明 細 書

医薬品製剤

技術分野

- [0001] 本発明は、生理活性物質、薬剤、造影剤、遺伝子等を効果的に送達する医薬品製剤、すなわち、いわゆるドラッグデリバリーシステム(Drug Delivery System)としての医薬品製剤に関し、更に詳しくは、例えば、薬物放出をコントロールする徐放性製剤や標的組織への薬物送達を目指す標的指向化(ターゲティング)型医薬品製剤に関する。

背景技術

- [0002] 作用部位の臓器や組織の細胞表面物質(レセプター)と高い親和性のあるリガンドで薬剤等を直接修飾したり、薬剤等を配位子(リガンド)により修飾された粒子製剤に担持させる手法が、薬物に標的指向化機能(ターゲティング機能)を付与する手法として期待されており、いろいろな目的で検討されている。
- [0003] とくに、生体内に存在する糖鎖認識機構は、標的指向化(ターゲティング)に盛んに応用されている。たとえば、糖との結合部位を有する臓器固有の蛋白レクチンが存在することが知られている。この蛋白レクチンは、結合する糖の種類が臓器毎に異なることから、標的指向化(ターゲティング)のための配位子(リガンド)として特定の糖を末端に持つ配位子(リガンド)が機能を発揮することが期待される。
- [0004] 近年、このような部位指向性送達のための糖を末端に持つ配位子(リガンド)については、糖の集合状態、すなわちクラスター(糖クラスター)の形成が重要であることが報告されている(非特許文献1参照)。このため、効果的な部位指向性送達技術のためには、配位子(リガンド)の簡易なクラスター形成技術が重要である。クラスター形成技術において、例えば、糖クラスター形成に着眼した配位子(リガンド)としては、従来、分枝構造を有するために合成が極めて複雑であったり、非生分解性の高分子鎖を有しているために現実には使用できないなどの問題点を有していた。
- [0005] 一方、合成容易な簡単な構造を有するにもかかわらず、水中において自己集合体を形成し、ハイドロゲルとしての性質を有する分子が見出された。本発明の発明者の

一人である浜地らは、親水部分として糖、疎水部分としてアルキル鎖を有し、その間に水素結合性を発現する特定の断片(セグメント)を導入した糖脂質化合物がその高い分子凝集性により、水中でナノファイバー形態の超分子ポリマーを形成し、ハイドロゲルを形成することを見出した(例えば特許文献1、非特許文献2参照)。しかしながら、報告されている化合物は、分子凝集性が強固で薬物ターゲティングに好適な微粒子を形成することは困難であった。

特許文献1:特開2000-229992

非特許文献1:ジョセフ・ジェー・ランドクイスト(Joseph J. Lundquist)ら、外1名、ケミカル・レビューズ(Chemical Reviews)、2002年、第102巻、p. 555-578

非特許文献2:浜地格(Itaru Hamachi)ら、外3名、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー(Journal of the American Chemical Society)、2002年、第124巻、10954-10955

発明の開示

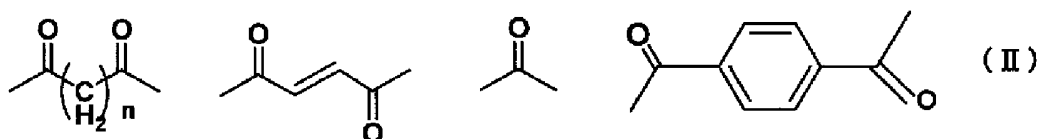
[0006] 本発明の第一の発明は、下記の一般式(I)

[0007] [化1]



[0008] (式中、 R^1 は、標的部位を特異的に認識する配位子(リガンド)構造であり、Wは、-NH-、-O-、または、-S-を含む基であり、Qは、鎖状親水性基であり、Zは、-O-、-S-、または、-NR²(R²は、水素、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、アセチル基、ベンジル基、水酸基、または、メキシ基である)であり、Gは下記の一般式(II)

[0009] [化2]



[0010] (式中、nは0~9の整数である)で示される基であり、Anは、疎水性もしくは両親媒性

の基を表わす。)で示される両親媒性化合物を含有する医薬品製剤である。

- [0011] 本発明のもうひとつの発明は、疎水化超磁性金属酸化物、生分解性ポリマー、両親媒性化合物からなり、平均粒径が25nmから300nmである粒子を含有する医薬品製剤である。

図面の簡単な説明

- [0012] [図1]図1は、両親媒性化合物(VII)の構造を示す。
[図2]図2は、両親媒性化合物(VIII)の構造を示す。
[図3]図3は、両親媒性化合物(IX)の構造を示す。
[図4]図4は、両親媒性化合物(X)の構造を示す。
[図5]図5は、両親媒性化合物(XI)の構造を示す。
[図6]図6は、両親媒性化合物(XII)の構造を示す。
[図7]図7は、両親媒性化合物(XIII)の構造を示す。
[図8]図8は、両親媒性化合物(VII)の合成スキームのうち、化合物(5)までの合成スキームを示す。
[図9]図9は、両親媒性化合物(VII)の合成スキームのうち、化合物(5)からの合成スキームを示す。
[図10]図10は、両親媒性化合物(VIII)の合成スキームのうち、化合物(7)までの合成スキームを示す。
[図11]図11は、両親媒性化合物(VIII)の合成スキームのうち、化合物(7)からの合成スキームを示す。
[図12]図12は、両親媒性化合物(X)の合成スキームのうち、化合物(10)までの合成スキームを示す。
[図13]図13は、両親媒性化合物(X)の合成スキームのうち、化合物(10)からの合成スキームを示す。
[図14]図14は、両親媒性化合物(XI)の合成スキームのうち、化合物(15)までの合成スキームを示す。
[図15]図15は、両親媒性化合物(XI)の合成スキームのうち、化合物(15)からの合成スキームを示す。

[図16]図16は、両親媒性化合物(XII)の合成スキームを示す。

[図17]図17は、両親媒性化合物(XIII)の合成スキームのうち、化合物(18)までの合成スキームを示す。

[図18]図18は、両親媒性化合物(XIII)の合成スキームのうち、化合物(18)からの合成スキームを示す。

[図19]図19は、両親媒性化合物(VIII)、(X)、(XII)、(XIII)により調製した蛍光化マグネタイト封入粒子製剤の肝実質細胞への取り込み評価の結果である。

発明を実施するための最良の形態

[0013] 本発明の医薬品製剤は、標的部位を特異的に認識する標的指向(ターゲット)部位を有する両親媒性化合物を含有する医薬品製剤である。

[0014] 本発明の目的は、細網内皮系に捕捉されにくく、血中における滞留性が良好である粒子状の医薬品製剤を実現し、またさらには肝臓などの臓器指向性において顕著な効果が期待されるリガンド(例えば、糖)の集合(クラスター)が表面に形成された粒子からなる医薬品製剤を簡便な手法で提供することにある。

[0015] 本発明者らは、浜地らの見出したハイドロゲル形成低分子化合物の基本構成が、複雑な分枝鎖などを持たない合成容易な化合物であって、かつ、かかる分子の水素結合や疎水結合による高い凝集性が糖などのリガンドのクラスターの形成に有用であると着眼した。そこで、このような特性を有し、かつ、薬物標的指向化(ターゲッティング)に好適な微粒子となる化合物について、鋭意研究を行った。その結果、分子構造に適切に水素結合性基を配置して、分子同士の凝集性を高めつつ、適度の柔軟性を有する鎖状親水性基を導入した特定の構造の両親媒性化合物を用いれば、化合物単独またはマトリックス形成材料と混和して粒子を形成することが可能となることを見出した。

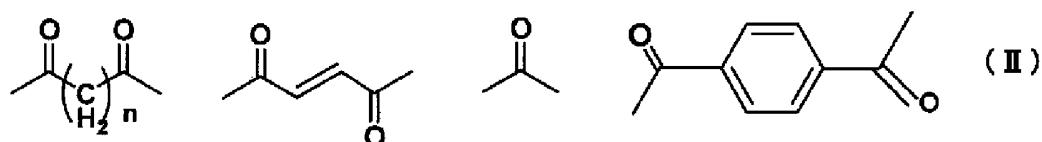
[0016] まず、本発明の第一の発明について説明する。本発明の第一の発明は、
下記的一般式(I)

[0017] [化3]



[0018] (式中、 R^1 は標的部位を特異的に認識する配位子(リガンド)構造であり、Wは、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、または、 $-S-$ を含む基であり、Qは、鎖状親水性基であり、Zは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または、 $-NR^2$ (R^2 は、水素、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、アセチル基、ベンジル基、水酸基、または、メキシ基である)であり、Gは下記の一般式(II)

[0019] [化4]



[0020] (式中、(式中、 n は0～9の整数である)で示される基であり、Anは、疎水性もしくは両親媒性の基を表わす。)で示される両親媒性化合物を含有する医薬品製剤である。

[0021] 本発明における両親媒性化合物は、下記の一般式(I)

[0022] [化5]



[0023] で示される構造を有し、基本的に標的部位を特異的に認識する標的指向(ターゲット)部位 R^1 と、脂溶性基からなるアンカー部位An、およびそれらを結合するリンカー部位 $-W-Q-Z-G-$ とから構成されている両親媒性化合物である。

[0024] 本発明において、標的指向(ターゲット)部位としては前記の一般式(I)中の R^1 が対応し、これは標的部位に存在する受容体に対して親和性を発揮するために必須の構造である。 R^1 の化学構造は、生体内の標的部位を特異的に認識する構造であれば、特に限定されない。 R^1 の具体例としては、アミノ酸、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗体の一部、受容体、酵素、グルコース、マンノース、マンノース-6-リン酸、

ガラクトース、グルコサミン、ラクトサミン、ガラクトサミン、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、グルコン酸、グルクロン酸、ガラクトン酸などの単糖およびそれらのアルドン酸誘導体、ラクトース、マルトース、メリビオース、セロビオース、イソマルトース、スクロース、などの二糖およびそれらのアルドン酸誘導体、トレハロース、シアリルルイスX、シアリルルイスアルファなどのオリゴ糖およびそれらのアルドン酸誘導体、デキストラン、プルラン、マンナン、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒアルロン酸、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、シンデカンなどの多糖およびそれらの誘導体等が挙げられるが、これに限定されるものではない。

[0025] 一般式(I)中の R^1 は、好ましくは、一般式(I)中の R^1 が、単糖および／またはそれらの誘導体、二糖および／またはそれらの誘導体、オリゴ糖および／またはそれらの誘導体、または多糖および／またはそれらの誘導体である。

[0026] さらに、一般式(I)中の R^1 は、好ましくは、一般式(I)中の R^1 が単糖であって、ガラクトース、N-アセチルガラクトサミン、マンノース、グルコース、N-アセチルグルコサミン、マルトース、または、そのアルドン酸誘導体である。

[0027] さらに、一般式(I)中の R^1 は、好ましくは、一般式(I)中の R^1 が二糖もしくはオリゴ糖であって、その末端糖がガラクトース、N-アセチルガラクトサミン、マンノース、グルコース、N-アセチルグルコサミン、または、マルトース基である。

[0028] さらに、一般式(I)中の R^1 は、好ましくは、一般式(I)中の R^1 が二糖であって、ラクトース、セロビオース、ゲンチビオース、メリビオース、または、それらのアルドン酸誘導体である。

[0029] さらに、一般式(I)中の R^1 は、好ましくは、2'-フコシルラクトース三糖類、2', 3-ジフコシルラクトース四糖類、2, 3-ジフコシルラクトース三糖類、または、それらのアルドン酸誘導体である。

[0030] さらに、一般式(I)中の R^1 は、好ましくは、ルイスX型三糖鎖、シアリルルイスX型四糖鎖、3'-シアリルラクトサミン三糖鎖、6'-シアリルラクトサミン三糖鎖、または、それらのアルドン酸誘導体である。

[0031] さらに、一般式(I)中の R^1 は、好ましくは、アミノ酸、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗体の一部、受容体、酵素、葉酸、ポルフィリン、オリゴ核酸および／またはそ

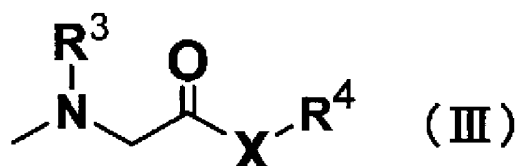
これらの誘導体である。

- [0032] 特に、肝臓あるいは肝実質細胞との親和性を付与するために、両親媒性化合物を用いる場合には、 R^1 として、ガラクトース、ガラクトサミン、N-アセチルガラクトサミン、マンノースや、末端にガラクトースまたはガラクトサミン、N-アセチルガラクトサミン、マンノースを有する二糖、オリゴ糖、多糖およびそれらのアルドン酸誘導体、およびアポBが好ましく用いられる。糖鎖は分岐していても良い。分岐鎖のそれぞれまたは一部の末端に、ガラクトースまたはガラクトサミン、N-アセチルガラクトサミン、マンノースが既に存在している糖鎖が好ましい。また、生体内の代謝機構により糖鎖末端にガラクトースまたはガラクトサミン、N-アセチルガラクトサミン、およびマンノースが出現するような糖鎖が好ましい。
- [0033] マクロファージとの親和性を付与するためにこの両親媒性化合物を用いる場合には、 R^1 として、マンノース、ガラクトサミンおよび末端にマンノースまたはガラクトサミンを有するオリゴ糖または多糖が好ましく用いられる。糖鎖は分岐していても良い。分岐鎖のそれぞれまたは一部の末端にマンノースまたはガラクトサミンが既に存在している糖鎖が好ましい。また、生体内の代謝機構により糖鎖末端にマンノースまたはガラクトサミンが出現するような糖鎖が好ましい。また、オリゴペプチドとしては、タフトシンも好ましく用いられる。
- [0034] 特に、T細胞との親和性を付与するためにこの両親媒性化合物を用いる場合には、 R^1 として、HIVウイルス由来gp120gが好ましく用いられる。
- [0035] さらに、癌細胞あるいは腫瘍組織との親和性を付与するためにこの両親媒性化合物を用いる場合には、 R^1 として、癌細胞あるいは腫瘍組織の血管などに発現している各種分子、例えば、葉酸受容体、トランスフェリン受容体、各種成長因子(EGF、VEGF、FGF、PDGFなど)、各種成長因子受容体、各種ホルモン受容体、接着分子、ケモカイン受容体(CCR6、CCR7など)、および各種腫瘍マーカーなどと結合するリガンドを用いることができる。リガンドとしては、抗体などのタンパク質、ペプチド、糖、核酸およびこれらの誘導体、あるいは各種低分子合成化合物などが好ましく用いられる。
- [0036] 本発明において、アンカー部位は、一般式(I)中のAnが対応する。一般式(I)中の

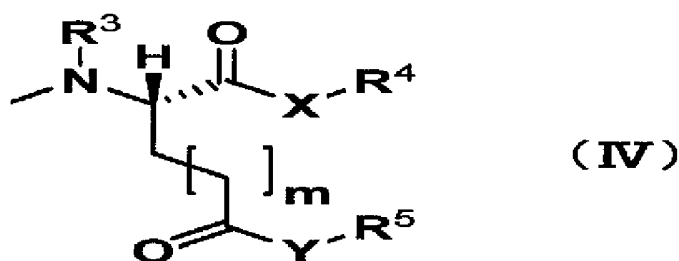
Anは、医薬品製剤に含まれる薬物またはマトリックス形成材料との親和性を発揮するために必須の構造である。一般式(I)中のAnは、疎水性または両親媒性の基であれば、特に限定されない。

[0037] 一般式(I)中のAnは、具体的には、下記の一般式(III)または(IV)

[0038] [化6]



[0039] [化7]



[0040] (式中、 R^3 は、水素、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、アセチル基、ベンジル基、水酸基、または、メキシ基であり、X、Yは、それぞれ独立してまたは同一に、 $\text{-NR}^6\text{-}$ 、 -O- 、または、 -S- (R^6 は、水素、または、炭素数1~20のアルキル基)であり、mは0~4の整数を表わす。)で示される構造の疎水性または両親媒性の基が好ましい。 R^6 は、好ましくは、炭素数1~20の直鎖アルキル基、炭素数1~20の分岐アルキル基、二重結合を含む炭素数2~20の直鎖アルキル基、二重結合を含む炭素数2~20の分岐アルキル基、または、 $\text{-CH}_2\text{R}^7$ (R^7 は、炭素数3~8のシクロアルキル基またはアリール基)である。)で示される疎水性もしくは両親媒性の基である。

[0041] R^4 および R^5 は、好ましくは、炭素数1~20の直鎖アルキル基、炭素数1~20の分岐アルキル基、二重結合を含む炭素数2~20の直鎖アルキル基、二重結合を含む炭素数2~20の分岐アルキル基、または、 $\text{-CH}_2\text{R}^7$ (R^7 は、炭素数3~8のシクロアルキル基またはアリール基)である。)で示される疎水性もしくは両親媒性の基である。

。

[0042] R^4 および R^5 は、マトリックス形成材料との親和性が高いという理由および隣接する分子同士での配向性に優れているという理由で、炭素数6～20が最も好ましく、更に直鎖状であることが好ましい。 R^4 および R^5 が、 $-\text{CH}_2\text{R}^7$ の場合にも同様の理由により、 R^7 が炭素数3～8のシクロアルキル基、アリール基であることが好ましい。また、 R^4 および R^5 がアルケニル基の場合には、マトリックス形成材料との親和性が高いという理由で、2重結合が1～5個含まれていることが好ましい。

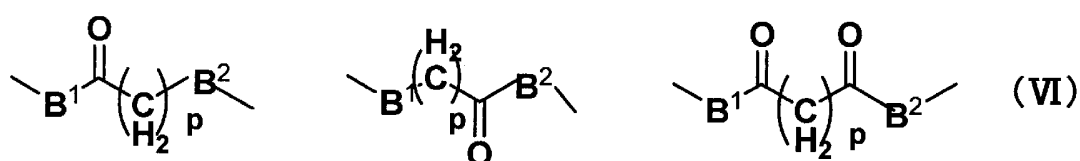
[0043] 本発明において、リンカー部位は、前記の一般式(I)の R^1 のターゲット部位と An で表されるアンカー部位の間に挟まれている構造全てを指し、このリンカー部位の性質により粒子表面での両親媒性化合物の集合状態を変化させることができる。当該両親媒性化合物においては、分子同士の集合を形成させる目的でリンカー部位に水素結合能を有する置換基を適当な位置に配置することが好ましい。

[0044] 本発明において、リンカー部の W は、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、または、 $-\text{S}-$ を含む基である。

[0045] W の具体例としては、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ および $-\text{S}-$ が好ましく、特に水素結合能の点では $-\text{NH}-$ が好ましい。

[0046] また、 W として、下記の一般式(VI)

[0047] [化8]

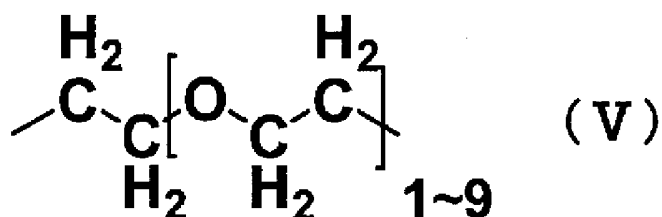


[0048] で示される基が好ましい。この際、 B^1 と B^2 の具体例としては、それぞれ独立してまたは同一に、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または、 $-\text{S}-$ が好ましく、特に水素結合能の点では $-\text{NH}-$ が好ましい。更に、 p は、0～9の整数であり、特に1～4の整数が好ましい。

[0049] 本発明において、一般式(I)の Q は鎖状親水性基である。 Q の具体例としては、ポリエチレングリコール、ポリエチレンイミン、ポリエチレンオキシド、ペプチド、核酸、または、それらの誘導体であるがこれら限定されない。

[0050] 特に、 Q は、下記の一般式(V)

[0051] [化9]



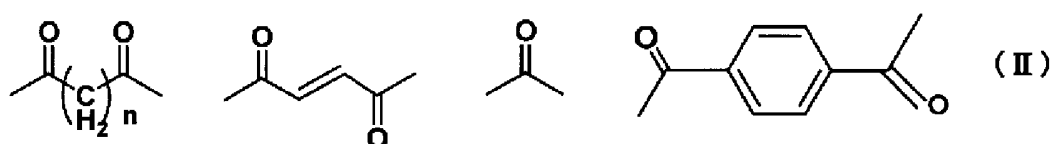
[0052] に示される親水性基が好ましい。

[0053] 本発明において、一般式(I)のZは、 $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、または、 $-S-$ である。

[0054] R^2 は、水素、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、アセチル基、ベンジル基、水酸基、または、メキシ基である。Zは、特に水素結合能の点では $-NR^2-$ が好ましい。更に R^2 は、水素結合能の点で、水素、水酸基およびアセチル基が好ましい。

[0055] 本発明において、一般式(I)のGは、式(II)に示される基であり、nは、0~9の整数である。式(II)に示される基において、nは2~4の整数が好ましい。

[0056] [化10]



[0057] 本発明において、一般式(I)の R^1 とWを結合する方法は特に限定されず、適宜選択できる。

[0058] R^1 として、単糖、二糖、オリゴ糖および多糖に代表される還元末端を有する糖を、エーテル結合、チオエーテル結合およびアミノ結合で結合する場合、一般的に、まず、糖の水酸基を、アシル基、ハロアシル基、ベンジリデン基およびイソプロピリデン基などで保護する。保護化の反応については、畑中らの「糖質の科学と工学」(講談社)に詳細に記載されている。保護・脱保護の容易さから、アセチル基あるいはハロアセチル基が好ましく用いられる。保護した糖を、クロロホルムやクロロエタンなどの溶媒に溶解し、四塩化すずあるいは三フッ化硼素などのルイス酸触媒存在下に、水酸基、

チオール基あるいはアミノ基を有するWを添加して反応させた後、触媒と溶媒を除去して得られる生成物をナトリウムメキシドなどのルイス塩基で処理して保護基をはずすと、 R^1-W 結合を得る。この反応によって得られる糖修飾化合物において、糖は還元末端のアノマー位の炭素で結合している。また、ルイス酸触媒の代わりに、臭化水素でアノマー位の炭素を臭素化した後に、過塩素酸銀存在下にWと反応させても同じ糖修飾化合物が得られる。

[0059] 本発明で用いられる両親媒性化合物は任意の方法で製造することができる。一般式(I)に示されるように、 R^1 とWの結合を除き、本発明で用いられる両親媒性化合物は、個々の分子パーツがエステル結合、アミド結合およびチオエステル結合などにより結合されている構造である。したがって、これらの分子パーツの片方を、カルボン酸の活性誘導体求電子剤とし、これにもう片方の分子パーツを、アルコール、アミンおよびチオール体などの求核剤として縮合反応に付すことにより製造することができる。

[0060] R^1 として、単糖、二糖、オリゴ糖および多糖のアルドン酸誘導体を用いる場合には、糖をメタノールなどの適当な溶媒に溶解し、脱水剤の共存下加熱還流しラクトン中間体を得て、これと求核剤Wを反応させ溶媒を除去することによって得られるほか、 R^1 を先に述べた活性カルボン酸求電子剤へ誘導した後に、求核剤Wと反応させることによって得ることができる。この場合は、糖残基中に反応中心以外の水酸基、チオール基およびアミノ基などが存在する場合は、ベンジル基などの適当な保護基で保護した後、反応を行うことにより目的の R^1-W 結合が得られる。

[0061] 本発明で用いられる両親媒性化合物の製造溶媒、反応温度、反応時間および精製方法は、原料や前駆体物質の化学構造や反応の種類によって適宜選択することができる。

[0062] 本発明で用いられる両親媒性化合物を製造方法において、カルボン酸の活性誘導体求電子剤としては、カルボン酸塩化物、カルボン酸臭化物、カルボン酸ヨウ化物、ワインレブ型アミド、カルボン酸エステル、カルボン酸無水物およびカルボン酸塩等を指す。これらは、カルボン酸をジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボジイミド類で活性化して、これに対応する求核剤を添加し、副産物として生成するジシクロヘ

キシルウレアなどの尿素化合物を除去した後に溶媒を除去することによって得られるほか、カルボジイミドで活性化した後に、N-ヒドロキシスクシンイミドでカルボキシル基を更に活性化してから求核剤を加える方法でも得られる。

- [0063] また、ピリジン、トリエチルアミンおよびジメチルアミノピリジンなどの触媒存在下に、カルボン酸塩化物あるいはカルボン酸臭化物あるいはカルボン酸ヨウ化物あるいはカルボン酸無水物に求核剤を添加し、触媒の塩を除去した後に溶媒を除去することによっても得られる。また、カルボン酸塩化物あるいはカルボン酸臭化物あるいはカルボン酸ヨウ化物あるいはカルボン酸無水物に、O-メチルヒドロキシルアミンを反応させてワインレブ型アミドへと変換した後に、求核剤と反応させ、その後に溶媒を除去することによっても得ることができる。更に、カルボン酸エステルに求核剤を添加し、溶媒を除去することによっても得られる。
- [0064] 本発明は、一般式(I)で示される両親媒性化合物を含有する医薬品製剤である。
- [0065] 一般式(I)で示される両親媒性化合物は、単独で、この中に薬剤や造影性物質を内包することができる。また、一般式(I)で示される両親媒性化合物は、後述のマトリックス形成材料との併用により、この中に薬剤や造影性物質を内包することができる。
- [0066] また、本発明の医薬品製剤中に、マトリックス形成材料や薬剤、造影性物質の他に、安定化剤、酸化防止剤、溶解補助剤、界面活性剤、吸収促進剤、pH調節剤および分散媒など薬学的に許容される基剤を混合しても良い。
- [0067] また、本発明の医薬品製剤は、平均粒径が $50\mu\text{m}$ 以下の微粒子で構成された粒子製剤であることが好ましい。さらに注射剤として使用する場合、本発明の医薬品製剤は、平均粒径が $10\sim 300\text{nm}$ の粒子で構成された微粒子であることが好ましい。特に、血管内を循環し、肝臓や肝実質細胞や腫瘍に取り込ませる目的の場合には、平均粒径は $50\text{nm}\sim 200\text{nm}$ であることが好ましい。粒子の平均粒径は、レーザー散乱型粒度分布計(例えば、Microtrac ASVR/Microtrac-HRA(9320-X100))を用いると直接平均粒径を知ることができる。
- [0068] 本発明で用いられる両親媒性化合物で微粒子を形成する方法としては、本発明で用いられる両親媒性化合物を使用する他には特別の制限はなく、従来公知の方法に従って行なえばよく、特に限定されるものではないが、一般に以下の方法が用いら

れる。

- [0069] 一つ目の方法としては、予め両親媒性化合物を用い、それらを溶媒の中に溶解させ、そしてこの溶液と非溶媒とから沈澱物もしくは分散液を生じさせた後、この溶媒を蒸発させて除去することにより、その粒子をコロイド状分散液の形態で回収する方法である。この溶媒溶液は、一般に、この両親媒性化合物の有機溶液であり、その非溶媒溶液は水溶液やアルコール溶液が好ましい。
- [0070] 溶媒として、水混和性を示す有機溶媒を用いる場合は、この溶液を水相と混合すると、その水相に不溶な両親媒性化合物、即ちその水相／有機溶媒混合物に不溶な両親媒性化合物の複合体が粒子の形態で沈澱してくる。溶媒として、水混和性を示さない有機溶媒を用いる場合は、その両親媒性化合物および薬物が入っている、水に混和性を示さない有機溶媒を、水相の中に乳化させた後に有機溶媒を蒸発させて除去する。
- [0071] 二つ目の方法としては、本発明で用いられる両親媒性化合物を溶媒に溶解し、これを公知の方法(Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467(1980))に従い、リポソームの水分散液を調製する。かかるリポソームは、膜安定化剤としてコレステロール等のステロール類、ジアルキルリン酸およびステアシルアミン等の荷電物質およびトコフェロール等の酸化防止剤を含んでいてもよい。
- [0072] 三つ目の方法としては、両親媒性化合物を用い、それらを溶媒の中に溶解させ、この溶液と非溶媒を混合し、混合物を超音波処理し、溶媒を蒸発させて除去することにより、その粒子をコロイド状分散液の形態で回収する。この溶媒溶液は、一般に、この両親媒性化合物の有機溶液であり、その非溶媒溶液はしばしば水溶液である。溶媒として、水混和性を示さない有機溶媒の場合は、その両親媒性化合物が入っている水に混和性を示さない有機溶媒を、水相の中で超音波処理により乳化させた後、この有機溶媒を蒸発させて除去する。溶媒として、水混和性を示す有機溶媒の場合は、この溶液を水相と混合すると、その水相に不溶な脂質誘導体、即ちその水相／有機溶媒混合物に不溶な両親媒性化合物が粒子の形態で沈澱してくる。この混合物を超音波処理により乳化させた後、有機溶媒を蒸発させて除去する。
- [0073] 本発明において、上記の方法のうち、両親媒性化合物を溶媒の中に溶解させ、こ

の溶液と非溶媒とから沈澱物もしくは分散液を生じさせた後、この溶媒を蒸発させて除去することにより、その粒子をコロイド状分散液の形態で回収する方法を用いることが好ましい。

[0074] また、本発明において、マトリックス形成材料とは、本発明で用いられる両親媒性化合物および薬物に添加して粒子形成に関与するか、または、本発明の薬物にさらに様々な特性を持たせる材料である。例えば、マトリックス形成材料が生分解性ポリマーである場合、その製剤には薬物の標的部位滞留時間のコントロール機能を付加することができ、また、マトリックス形成材料が油脂やパーフルオロカーボンである場合にも、同様な標的部位滞留時間のコントロール機能を付加することができる。また、マトリックス形成材料が、リポソーム形成材料である場合にも同様である。また、それぞれのマトリックス形成材料の選択により、粒子中に内包することができる薬物の種類を選ぶこともできる。

[0075] 本発明において、マトリックス形成材料として、生分解性ポリマーが好ましい。生分解性ポリマーは、標的部位滞留時間のコントロールが可能であり、また、蓄積性とそれに伴う毒性発現が低い。本発明の生分解性ポリマーとは、一般に外環境中および、もしくは生体内の環境において、特別な操作を必要とせずに代謝または分解される高分子化合物のことである。マトリックス形成材料の生分解性ポリマーとしては、生体内に投与後、生体組織に適合して生体への障害などを示さない性質を有するもので、例えば、生体内で分解代謝されて、最終的には体外に排泄される性質を有するポリマーである。生分解性ポリマーは、構造的に特に限定されないが、通常、水に難溶または不溶であるポリマーが用いられる。生分解性ポリマーの具体例としては、下記のもの挙げられる。

[0076] 1. 脂肪族ポリエステル類:

(1) アルファーヒドロキシカルボン酸類(例えば、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシカプロン酸、2-ヒドロキシカプリン酸など)、ヒドロキシジカルボン酸類(例えば、リンゴ酸など)、ヒドロキシトリカルボン酸類(例えば、クエン酸など)などの1種以上から合成されたホモポリマー(単独重合体)、コポリマー(共重合体)あるいはこれらの混合物など。

- [0077] (2) ポリラクチド類(例えば、グリコライド、ラクタイド、ベンジルマロラクトナート、マライトベンジルエステル、3-[(ベンジルオキシカルボニル)メチル]-1,4-ジオキサネ-2,5-ジオン)などの1種以上から合成されたホモポリマー、コポリマーあるいはこれらの混合物など。
- [0078] (3) ポリラクトン類(例えば、ベータ-プロピオラクトン、デルター-バレロラクトン、イプシロン-カプロラクトン、N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリン-ベータ-ラクトンなどの1種以上から合成されたホモポリマー、コポリマーあるいはこれらの混合物など、またこれらはアルファ-ヒドロキシ酸の環状2量体であるグリコライドやラクタイドなどとも共重合が可能である。
- [0079] 2. ポリアンヒドリド類:
例えば、ポリ[1,3-ビス(p-カルボキシフェノキシ)メタン]、ポリ(テレフタル酸-セバシン酸無水物)など。
- [0080] 3. ポリカーボネート類:
例えば、ポリ(オキシカルボニルオキシエチレン)、スピロオルソポリカーボネートなど。
- [0081] 4. ポリオルソエステル類:
例えば、ポリ{3,9-ビス(エチリデン-2,4,8,10-テトラオキサスピロ[5,5]ウンデカン-1,6-ヘキサンジオール)}など。
- [0082] 5. ポリーアルファ-シアノアクリル酸エステル類:
例えば、ポリーアルファ-シアノアクリル酸イソブチルなど。
- [0083] 6. ポリホスファゼン類:
例えば、ポリジアミノホスファゼンなど。
- [0084] 7. ポリペプチド類またはポリアミノ酸類およびその誘導体:
これらの生分解性ポリマーは、適宜の割合で混合して用いても良い。生分解性ポリマーの重合の形式は、ランダム、ブロックおよびグラフト重合のいずれでも良い。
- [0085] 上記した生分解性ポリマーの中でも、例えば、脂肪族ポリエステル類(例えば、アルファ-ヒドロキシカルボン酸類(例えば、グリコール酸、乳酸およびヒドロキシ酪酸など)、ヒドロキシジカルボン酸類(例えば、リンゴ酸など)、ヒドロキシトリカルボン酸類(例

えば、クエン酸など)などの一種以上から合成された重合体、共重合体あるいはこれらの混合物などや、ポリラクチド類など]が好ましく用いられる。特に、アルファーヒドロキシカルボン酸類(例えば、グリコール酸、乳酸およびヒドロキシ酪酸など)の一種以上から合成された単独重合体もしくは共重合体、またはポリラクチド類が、生体内適合性および生体内分解性の観点から好ましく用いられる。また、これらの共重合体は適宜混合して使用してもよい。

- [0086] アルファーヒドロキシカルボン酸類またはポリラクチド類は、D-体、L-体およびD, L-体の何れでもよい。アルファーヒドロキシカルボン酸類またはポリラクチド類は、D-体/L-体(モル/モル%)が約75/25~約25/75の範囲のものが好ましい。このD-体/L-体(モル/モル%)は、特に約60/40~約30/70の範囲のものが汎用される。アルファーヒドロキシカルボン酸類の共重合体の例としては、例えば、グリコール酸と他のアルファーヒドロキシ酸類との共重合体が挙げられ、アルファーヒドロキシ酸類としては、例えば、乳酸や2-ヒドロキシ酪酸などが用いられる。具体的には、アルファーヒドロキシカルボン酸類としては、例えば、乳酸-グリコール酸共重合体や2-ヒドロキシ酪酸-グリコール酸共重合体などが好ましく、特に乳酸-グリコール酸共重合体(以下、乳酸-グリコール酸と称することもあり、特に明示しない限り、乳酸、グリコール酸の単独重合体および共重合体を総称する)などが汎用される。
- [0087] 乳酸-グリコール酸共重合体の組成比(乳酸/グリコール酸)(モル/モル%)は、本発明の目的が達成される限り特に限定されないが、約100/0~約30/70のものが好ましく用いられる。乳酸-グリコール酸共重合体およびポリラクチドの数平均分子量は、好ましくは約500~約100,000であり、さらに好ましくは約1,000~50,000のものが用いられる。
- [0088] マトリックス形成材料として生分解性ポリマーを用いて粒子製剤を形成する方法としては、本発明で用いられる両親媒性化合物および薬物を使用する他には特別の制限はなく、従来公知の方法に従って行なえばよく、特に限定されるものではない。予め両親媒性化合物と薬物およびマトリックス形成材料等を用い、それらを溶媒の中に溶解させ、そしてこれらのポリマー類の溶液と非溶媒とから沈澱物もしくは分散液を生じさせた後、この溶媒を蒸発させて除去することにより、その粒子をコロイド状分散

液の形態で回収する方法が好適である。この溶媒溶液は、一般にこのポリマーの有機溶液であり、その非溶媒溶液はしばしば水溶液である。

- [0089] 溶媒として、水混和性を示す有機溶媒を用いる場合は、この溶液を水相と混合すると、その水相に不溶なポリマー、即ちその水相／有機溶媒混合物に不溶なポリマーが粒子の形態で沈澱してくる。
- [0090] 溶媒として、水混和性を示さない有機溶媒を用いる場合は、そのポリマーが入っている、水に混和性を示さない有機溶媒を、水相の中に乳化させた後、この有機溶媒を蒸発させて除去する。
- [0091] 本発明で用いられるマトリックス形成材料として、リポソーム形成材料が好ましい。リポソーム形成材料は、標的部位滞留時間のコントロールが可能であり、また、蓄積性とそれに伴う毒性発現が低いという理由から好ましく用いられる。マトリックス形成材料が、リポソーム形成材料の場合、リポソームを形成する特性を有する両親媒性物質であれば、特に限定されるものではないが、例えば、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリンおよびホスファチジルエタノールアミン等の脂質やジアルキル型合成界面活性剤等の膜成分物質などが挙げられる。
- [0092] 本発明によるリポソームの調製には、本発明で用いられる両親媒性化合物を使用する他には特別の制限はなく、従来公知の方法に従って行なえばよく、基本的には、本発明で用いられる両親媒性化合物を他の膜成分と共に溶媒に溶解または分散して混合する。具体的には、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリンおよびホスファチジルエタノールアミン等の脂質やジアルキル型合成界面活性剤等の膜成分物質と、本発明で用いられるリン脂質とを予め混合し、これを公知の方法(Ann. Rev. Biophys. Bioeng. , 9, 467(1980))に従い、リポソームの水分散液を調製する。かかるリポソームは、膜安定化剤としてコレステロール等のステロール類、ジアルキルリン酸およびステアシルアミン等の荷電物質、およびトコフェロール等の酸化防止剤を含んでいてもよい。
- [0093] 上記のようにして調製されるリポソームにおいて、本発明で用いられる両親媒性化合物が全脂質膜成分に対して占める割合は、安定した粒子形成が可能という理由から、好ましくは約1／40モル比以上であり、より好ましくは1／20モル比以上である。

[0094] さらに、本発明において、マトリックス形成材料の油脂としては、最も広義の脂質および類脂質を単独または混合物として使用することができる。特に、リピッドマイクロスフェアや固体状脂質ナノ粒子(Solid Lipid nanospheres:SLN)などとして、薬学的に粒子製剤として、例えば、天然および合成のトリグリセリドもしくはこれらの任意の混合物、モノーおよびジグリセリド(単独またはこれらの任意の混合物またはこれらと、例えば、トリグリセリド等との混合物)、天然および合成のワックス、脂肪アルコール(これらのエステルとエーテルを含む)および脂質ペプチド等が挙げられる。特に好適なものは、合成のモノー、ジーおよびトリグリセリドの単独または混合物(例えば、硬質脂肪)、グリセリントリ脂肪酸エステル(例えば、グリセリントリラウレート、グリセリンミリステート、トリグリセリンパルミテート、トリグリセリンステアレートおよびトリグリセリンベヘネート)およびワックス[例えば、セチルパルミテートおよび白ろう(漂白ワックス、DAB9)]等である。

[0095] さらに、本発明において、マトリックス形成材料のパーフルオロカーボンとしては、特に限定されるものではないが、一部または全部がフッ素化されたアルキル、アルコールおよびアルキルエーテルなどを使用することができる。例えば、パーフルオロデカリン、パーフルオロオクタン、パーフルオロジクロロオクタン、パーフルオロヘプタン、パーフルオロデカン、パーフルオロシクロヘキサン、パーフルオロモルフォリン、パーフルオロトリプロピルアミン、パーフルオロトリブチルアミン、パーフルオロジメチルシクロヘキサン、パーフルオロトリメチルシクロヘキサン、パーフルオロ n -オクチルブロマイド、パーフルオロジシクロヘキシルエーテル、およびパーフルオロ n -ブチルテトラヒドロフランなどが好ましく用いられる。

[0096] 本発明の医薬品製剤の製造方法としては、本発明で用いられる両親媒性化合物を使用する他には特別の制限はなく、従来公知の方法に従って行なえばよく、特に限定されるものではないが、リピッドマイクロスフェアや固体状脂質ナノ粒子を作成する公知の手法が挙げられる。また、固体状脂質ナノ粒子としては、例えば、室温で固体状の脂質製、脂質類似物(類脂質)製またはこれらの混合物製の微粒子を含有する粒子製剤の製造方法において、内部相(脂質および/または類脂質)を溶融状態または軟化状態で分散媒(水、水溶液または水混和性液体)中に高压均質分散させる

か、または内部相を微細に粉碎した固体状態で分散媒中に高压均質分散させることを特徴とする製造方法によって製造される。

[0097] 本発明の医薬品製剤は、さまざまな形態をとることができる。本発明の医薬品製剤は、粒子製剤と薬学的に許容される添加剤からなる粉末形態、あるいは、粒子製剤と水等の媒体との混合物や多糖類、水等の媒体および該媒体以外の薬学的に許容される基剤との混合物等からなる液状形態、さらには、粒子製剤を薬学的に許容される基剤との組み合わせにより固形化または半固形化した形態をとることができる。また、凍結乾燥製剤として固形化し投与時に媒体を加えて液体状態としても良い。

[0098] 薬学的に許容される基剤としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機物質が挙げられ、例えば賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤、吸収促進剤等が挙げられる。

[0099] 分散媒としては、水、水溶液または水混和性液体、例えば、グリセリンまたはポリエチレングリコール等が用いられる。水溶液は非等張性または等張性溶液のいずれであってもよい。水溶液としては、水と1種もしくは複数種の他の成分、例えば、グリセリン、マンノース、グルコース、フルクトース、キシロース、トレハロース、マンニト、ソルビット、キシリットもしくはポリエチレングリコールのような他のポリオールまたは塩化ナトリウムのような電解質を混合して調製されるものが例示される。これらの成分の使用量は基礎配合物に基づいて、0.1～50%、好ましくは1～30%である。

[0100] 本発明において、医薬品製剤の形状は特に限定されない。医薬品製剤の大きさは特に限定されず目的に合った大きさを選択できる。細胞の間隙のサイズは組織によって異なり、細胞が取り込めるサイズも細胞により様々である。サイズが大きすぎると組織や細胞内に取り込めなくなり、一方、サイズが小さすぎると目的以外の組織や細胞にも取り込まれやすくなる。また、組織や細胞の表面に粒子を吸着させる目的のためには、組織や細胞に取り込まれないサイズがよい。

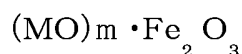
[0101] 本発明の医薬品製剤の粒子製剤は、平均粒径として50 μ m以下が好ましい。組織や細胞に取り込ませる目的の場合には、5 μ m以下が好ましく、特に血管内を循環し、肝臓や肝実質細胞に取り込ませる目的の場合には、50nm～200nmがより好ましい。粒子の平均粒径は、レーザー散乱型粒度分布計（たとえばMicrotrac ASVR

／Microtrac－HRA(9320－X100))を用いると直接平均粒径を知ることができる。

- [0102] 本発明の医薬品製剤は、通常、薬物(薬効成分)を配合して医薬組成物として用いられる。薬物は、特に限定されないが、実際に臨床使用されているもの、あるいは臨床使用が期待されているもの等幅広く利用できる。
- [0103] 粒子製剤の中に薬効成分、すなわち生理活性物質、薬剤、診断薬、遺伝子が単独であるいは複数含まれていてもよい。
- [0104] 例えば、生理活性物質としては、PDGF、VEGF、HGF、FGF、EGFなどの増殖因子、INF、TGF、インターロイキンなどのサイトカイン、ホルモンなどが挙げられる。
- [0105] また、ワクチンとして用いられる死菌、毒素、糖鎖、ペプチド類などの抗原も含まれる。さらに、造影剤、抗癌薬、抗炎症薬、抗アレルギー薬、循環器薬、降圧薬、昇圧薬、抗血小板薬、抗凝固薬、向精神薬、疼痛治療薬、抗生物質、消化器薬、泌尿器薬、内分泌薬、蛍光試薬などが挙げられる。
- [0106] 遺伝子は、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、DNA、RNAなどが挙げられる。特に肝臓や肝細胞を標的とする場合には、リバビリン、ラミブシン、インターフェロンなどの抗ウイルス剤、シクロスポリンなどの抗炎症剤、シスプラチン、カルボプラチン、5－Fu、マイトマイシン、シクロフォスファミド、メトトレキセート、塩酸イリノテカンなどの抗癌剤、フィブラートなどの高脂血症薬、HGFなどの増殖因子、エンドスタチン、アンギオスタチンなどの血管新生阻害因子、さらには肝保護剤などの肝臓疾患治療薬が好ましく用いられる。
- [0107] 標的部位が腫瘍組織、腫瘍細胞の場合には、シスプラチン、カルボプラチン、5－Fu、マイトマイシン、シクロフォスファミド、メトトレキセート、塩酸イリノテカン、塩酸ドキソルビシンおよびパクリタキセルなどの抗癌剤が好ましく用いられる。
- [0108] 診断薬としては、マグネタイト、イオパミドール、イオヘキソール、 ^{131}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{31}I －HSA、 ^{67}Ga 、 ^3H 、 ^{24}Na 、 ^{86}Rb 、 $^{87\text{m}}\text{Sr}$ 、 ^{18}F －FDGなどの造影成分などが用いられる。
- [0109] とくに造影成分では、MRI造影性物質として、磁気共鳴現象において水素原子核(プロトン)の緩和を促進し(緩和時間を短縮)、このためMRI画像上でコントラストを増

強する特性を有する物質であって、好ましくは通常用いられている超磁性金属酸化物または常磁性金属錯体である。

- [0110] 本発明の医薬品製剤において用いられる超磁性金属酸化物は、遷移金属の酸化物で、超常磁性を示す範囲であれば特に限定されない。例えば、本発明の医薬品製剤において用いられる酸化鉄としては、例えば、下記の一般式：



(式中、Mは2価の金属原子を表し、mは $0 \leq m \leq 1$ の数である。)で示されるフェライトが挙げられる。2価の金属原子としては、例えば、マグネシウム、カルシウム、マンガン、鉄、ニッケル、コバルト、銅、亜鉛、ストロンチウム、バリウム等が挙げられる。特に、Mが2価の鉄である場合の磁性酸化鉄(例えば、マグネタイト Fe_3O_4 、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ など)も本発明において好適に使用される。本発明における磁性酸化鉄微粒子には、結晶水を含むものも包含される。

- [0111] 本発明の医薬品製剤において用いられる常磁性金属錯体は、常磁性を有し且つ安定な錯体を形成するものである限り特に限定されない。例えば、原子番号21～29、42、44の遷移金属および原子番号58～70のランタナイド系列(lanthanoid series)の金属の2価および3価のイオンの錯体を用いることができる。これらのうち特に好ましいのは、より強い常磁性を有するクロム、マンガン、鉄、銅およびガドリニウムの錯体である。

- [0112] 本発明における医薬品製剤の投与方法は特に限定されるものではないが、静脈注射や点滴静注による投与が好ましい。

- [0113] 次に、本発明の第二の発明について説明する。

- [0114] 本発明の第二の発明は、疎水化超磁性金属酸化物、生分解性ポリマー、両親媒性化合物からなり、平均粒径が25nmから300nmである粒子を含有する医薬品製剤である。

- [0115] 本発明の第二の発明は、疎水化超磁性金属酸化物、生分解性ポリマー、両親媒性化合物からなる。

- [0116] 本発明の第二の発明における両親媒性化合物とは、少なくとも2種類以上の部位から構成され、そのうち少なくとも1種類以上の部位が親水性であり、更に少なくとも1

種類以上の部位が疎水性である。

- [0117] ここで、親水性とは、任意の部位の水への溶解度が、他のセグメントより高いとき、該部位を親水性であると言う。親水部位は、水に可溶であることが望ましいが、難溶であっても他の部位と比較して、水への溶解度が高ければ良い。また、疎水性とは、任意の部位の水への溶解度が、他の部位より低いとき、該セグメントを疎水性であるという。疎水性部位は、水に不溶であることが望ましいが、可溶であっても他の部位と比較して、水への溶解度が低ければ良い。
- [0118] 本発明の第二の発明において、両親媒性化合物は、特に限定されない。両親媒性化合物は、脂質、界面活性剤、ペプチド、蛋白質、糖セグメントを構造中に含む両親媒性化合物であることが好ましい。さらに、両親媒性化合物が両親媒性ポリマーであることが好ましい。
- [0119] 具体的には、両親媒性化合物は、例えば、ペプチド、蛋白質、糖類およびその類縁体である。例えば、ターゲッティング抗体や塩基性ペプチド、糖などに両親媒性を付与した化合物が挙げられる。また、両親媒性化合物は親水性ポリマーおよびその類縁体でも良い。該親水性ポリマーの類縁体としては、親水性ポリマーを疎水基で修飾するなどした両親媒性ポリマーや界面活性剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。
- [0120] 親水性ポリマーとしては、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレンイミン、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリ-1, 3-ジオキソラン、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンポリマー、ポリ-1, 3, 6-トリオキサン、ポリアスパラギン酸などのポリアミノ酸または多糖類が挙げられる。親水性ポリマーがポリエチレングリコールの場合、BASFから市販されるPluronic(R)などが両親媒性ポリマーとして好ましい。また、ポリエチレングリコールとポリ乳酸などの脂肪族ポリエステルとのブロック共重合体も生分解性を有し、とくに好ましい。
- [0121] 界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、ステアリル硫酸ナトリウムなどのアルキル硫酸塩等のアニオン活性剤；ポリオキシエチレンソルビタンモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンジ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリンモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリンジ脂肪酸エス

テル、ポリオキシエチレンソルビットモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビットジ脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル等の非イオン活性剤が使用できる。

- [0122] 本発明の第二の発明の医薬品製剤では、好ましくは、生分解性ポリマーが、脂肪族ポリエステル、ポリアンヒドリド、ポリカーボネート、ポリオルソエステル、ポリーアルファシアノアクリル酸エステル、ポリホスファゼン、ポリペプチドまたはポリアミノ酸である。
- [0123] 本発明の第二の発明の医薬品製剤では、好ましくは、疎水化超磁性金属酸化物が、脂肪酸またはその塩が超磁性金属酸化物に結合した超磁性金属酸化物である。
- [0124] また、本発明で用いられる両親媒性物質やマトリックス形成材料を用いて、超磁性金属酸化物との複合化と粒子化を簡便に行うためには、超磁性金属酸化物表面をオレイン酸などの脂肪酸で被覆し、表面を疎水化した疎水化超磁性金属酸化物を用いることが、特に望ましい。
- [0125] とくに、前述のマグネタイト Fe_3O_4 、 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ をオレイン酸などの脂肪酸で被覆し、表面を疎水化した疎水化マグネタイトは特に好ましい。
- [0126] このような、疎水化マグネタイトは、公知の方法(例えば、Biocatalysts, 5, 61(1991))に従い調製することができる。
- [0127] 本発明において、脂肪酸 または脂肪酸 塩の脂肪酸 部分としては、炭素数12~22個の脂肪酸 が好ましい。安定性の面からは飽和脂肪酸 がより好ましいが、不飽和脂肪酸 を用いることもできる。このような脂肪酸 の例としては、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ベヘン酸等の飽和脂肪酸 やオレイン酸等の不飽和脂肪酸 が挙げられる。脂肪酸 塩に含有される金属イオンとしては、 Na^+ 、 Ca^{2+} を挙げることができる。本発明の効果を損なわない限りで鉄塩を用いてもよい。溶解性と入手のし易さの点でナトリウム塩が好ましい。
- [0128] 脂肪酸の添加量は、マグネタイト 粒子の表面に単分子膜を形成するに必要な量以上とすることが好ましい。
- [0129] このような両親媒性物質、マトリックス形成材料、疎水化超磁性金属酸化物からなる複合化微粒子は、前述のMRI造影剤のみならず、癌などの温熱療法(ハイパーサー

ミア)のための治療薬としても有用性が高い。

[0130] 本発明の第一の発明、第二の発明による医薬品製剤の投与方法および応用分野は特に限定されるものではなく、多岐の利用が可能である。例えば、該医薬品製剤は、薬剤を経口投与、非経口投与、経腸投与、経肺投与、局所投与(鼻、皮膚、眼)および体腔投与等に利用できる。

[0131] 非経口投与の場合には、次の投与方法が特に例示しうる。

(1) 静脈内投与[作用物質、例えば、ペプチド薬剤、細胞増殖抑制剤、免疫刺激剤、発育因子、例えば、コロニー刺激因子(白血球調整因子)および成長因子等を制御下で放出する微粒子を血中を循環させることによって肝臓、脾臓または骨髄を標的化する]。

(2) 筋肉内投与(作用物質、例えば、ペプチド薬剤またはホルモンを長期間にわたって供与するデポー製剤の投与)。

(3) 関節内投与(例えば、関節炎の治療の際の抗リウマチ剤や免疫抑制剤の投与)。

(4) 窩洞内投与(例えば、腹膜や胸膜腔における癌の治療のための細胞増殖抑制剤やペプチド薬剤の投与)。

(5) 皮下投与(例えば、皮膚癌を治療するための細胞増殖抑制剤のデポー製剤投与)。

[0132] 経腸投与の場合には、次の態様が特に考慮されるべきである。

(1) 脂質に可溶性のビタミンの投与。

(2) リンパ液の吸着(例えば、細胞増殖抑制剤等の作用物質によるリンパ節の標的化)。

(3) 抗原の供与(例えば、パイエル板を利用する経口免疫化)。

(4) M細胞を利用するペプチド薬剤の摂取。

[0133] 経肺投与の場合には、特に次の態様が考慮される。

(1) エアゾール剤または配量エアゾール剤(微粒子製剤の水性分散液の噴霧投与)。

(2) 該分散液の点滴注入。

[0134] 局所投与の場合には、例えば次の態様が考慮される。

- (1)皮膚科用薬剤、例えば、コルチコイドまたは抗黴剤等の投与。
- (2)例えば、ベーター遮断剤用の点眼剤または眼科用ゲル。
- (3)リポソーム製剤に類似した化粧品。

[0135] 以下に実施例を示すが、本発明はこれらの実施例により限定されるものでない。

(参考例) [参考例1]両親媒性化合物(VII)の合成(合成スキームを図8、9に示す)

1-1. 化合物(1)の合成

ラクトース1水和物(5.0g, 14.6mmol)と酢酸ナトリウム(1.3g, 16.1mmol)と無水酢酸(20mL)を混合し30分間加熱還流した。反応終了後、無水酢酸を減圧下留去し、塩化メチレン(200mL)を加えて、冷水と飽和食塩水で洗浄後に有機層を濃縮し化合物(1)(9.4g, 95%yield)を得た。

[0136] 1-2. 化合物(2)の合成

化合物(1)(4.0g, 5.9mmol)をモレキュラーシーブ4Åを入れた塩化メチレン溶液(50mL)に0℃で懸濁させ、これに2-[2-(2-Chloroethoxy)ethoxy]-ethanol(9.9mL, 67.9mmol)を加えた。この混合溶液を1時間室温で攪拌した後、混合溶液にトリフルオロボラン・ジエチルエーテル錯体(8.4ml, 66.0mmol)を0℃で滴下し、その後18時間室温で攪拌した。反応終了後、塩化メチレン(200mL)を加えて、有機層を5%飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分液後、硫酸ナトリウムで乾燥し、有機溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し化合物(2)(2.6g, 56%yield)を得た。

[0137] 1-3. 化合物(3)の合成

ナトリウムアジド(3g, 4.6mmol)を化合物(2)(2.6g, 3.3mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液に加えて、65℃で5日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、不溶物をろ別後に減圧下濃縮し化合物(3)(2.5g, 95%yield)を得た。

[0138] 1-4. 化合物(4)の合成

化合物(3)(2.5g, 3.09mmol)をメタノール(40mL)に溶解し、触媒量のナトリウムメトキシドを加えた。反応終了後(5h、室温)、amberlite IRC50(5g)で系を中

和し、ろ別後、減圧下濃縮して化合物(4) (1. 35g, 85%yield)を得た。

[0139] 1-5. 化合物(5)の合成

化合物(4) (2. 5g, 3. 09mmol)のメタノール溶液(10 mL)に10%Pd/C(30mg)を加え、常圧の水素雰囲気下で1時間攪拌した。反応液をろ別後濃縮してシロップ状の化合物(5) (1. 35g, 85%yield)を得た。

[0140] 1-6. 両親媒性化合物(VII)の合成

化合物(5) (1. 3g, 2. 52mmol)をN, N-ジメチルホルムアミドとピリジンの混合溶媒(6mL:0. 7mL)に溶解し、これにグルタミン酸ドデシルエステル型コハク酸活性エステル(1. 3g, 1. 9mmol)を加えて40℃で6時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残渣をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=11/1)で精製し、両親媒性化合物(VII) (100mg, 0. 4%yield)を得た。

[0141] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3), δ 7. 41–7. 30(m, 2H), δ 4. 45(d, 1H, $J=7. 6\text{Hz}$), δ 4. 36–4. 30(m, 1H, H-1), δ 4. 06–3. 31(m, 29H), δ 2. 68–2. 52(m, 4H), δ 2. 41–2. 30(m, 2H), δ 2. 20–2. 08(m, 1H), δ 2. 05–1. 92(m, 1H), δ 1. 71–0. 80(m, 46H,). MALDI-TOF for $\text{C}_{51}\text{H}_{94}\text{N}_2\text{O}_{19}$ (MW=1062. 29): $m/z=1062. 22[\text{M}+\text{Na}]^+$. Elemental Anal. Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{94}\text{N}_2\text{O}_{19} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 59. 61, H, 10. 09, N, 2. 44%; Found: C, 59. 81, H, 10. 17, N, 2. 31%。

[0142] [参考例2]

両親媒性化合物(VIII)の合成: 図10, 11に、両親媒性化合物(VIII)の合成スキームの図を示す。

[0143] 2-1. 化合物(6)の合成

アルゴン気流下、室温において、ラクトビオン酸(7. 0g, 19. 5mmol)をメタノール(70mL)に溶解し、ここにモレキュラーシーブ3Åを入れ、共沸条件にて、一昼夜加熱還流する。次いで、室温において11-azido-3. 6. 9-trioxaundecan-1-amine(4. 26mL, 21. 5mmol)を滴下し一昼夜攪拌し、得られた反応液の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を、メタノール(5mL)に溶解した後に、クロロ

ホルム(30mL)とテトラヒドロフラン(100mL)を順次加えて、白色の沈殿を得た。これをテトラヒドロフランにて洗浄後、水(20mL)に溶解して凍結乾燥を行い、化合物(6)(5.56g, 51%yield)を白色固体として得た。

[0144] 2-2. 化合物(7)の合成

室温において、前記の化合物(6)(2.0g, 3.6mmol)をメタノール(40mL)に溶解し、ここに10%-Pd/C(0.18mmol)を加え、常圧水素置換する。一昼夜攪拌後、セライトろ過により触媒を除去し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣は、水(20mL)に溶解して凍結乾燥を行い、化合物(7)(1.86g, 97%yield)を白色個体として得た。

[0145] 2-3. 両親媒性化合物(VIII)の合成

アルゴン気流下、室温において、前記の化合物(7)(0.11g, 0.2mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド/ピリジン(3mL/4mL)に溶解し、ここにグルタミン酸ドデシルエステル型コハク酸活性エステル(0.14g, 0.2mmol)を加え一昼夜攪拌し、得られた反応液の溶媒を減圧下留去する。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=3/1)で精製し、下記構造の両親媒性化合物(VIII)(0.1g, 43.8%yield)を得た。図2に、両親媒性化合物(VIII)の構造を示す。

[0146] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.80-4.30(2H, m), δ 4.67(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), δ 4.44(1H, dd, $J=5.4$ and 8.8Hz), δ 4.35(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), δ 4.22(1H, dd, $J=3.9$ and 1.5Hz), δ 4.16-4.04(4H, m), δ 3.94-3.84(2H, m), δ 3.84-3.75(4H, m), δ 3.64(8H, m), δ 3.60-3.53(5H, m), δ 3.50-3.34(5H, m), δ 2.57-2.47(4H, m), δ 2.42(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), δ 2.19-1.91(2H, m), δ 1.63(4H, m), δ 1.30(36H, m), δ 0.90(6H, t, $J=6.8\text{Hz}$). MALDI-TOF for $\text{C}_{53}\text{H}_{99}\text{N}_3\text{O}_6$ (MW=1098.36): $m/z=1120.634[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[参考例3]両親媒性化合物(X)の合成(合成スキームを図12、13に示す)

3-1. 化合物(8)の合成 アルゴン気流下、室温において、N-Boc-Glycine(1.4g, 8.0mmol)、11-Azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amine(1.92g, 8.8mmol)および1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide

Hydrochloride (2.3g, 12.0mmol)を塩化メチレン(16ml)に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、下記構造の化合物(8) (2.1g, 70%yield)を得た。

3-2. 化合物(9)の合成

室温において、前記の化合物(8) (2.1g, 5.6mmol)を塩化メチレン(11.2mL)に溶解し、ここにトリフルオロ酢酸(3.2g, 28.0mmol)を加え、一昼夜攪拌した。反応溶液の溶媒を減圧下留去後、得られた残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えpHが11以上であることを確認し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、下記構造の化合物(9) (1.28g, 83%yield)を得た。

[0147] 3-3. 化合物(10)の合成 アルゴン気流下、室温において、ラクトビオン酸(1.51g, 4.2mmol)をメタノール(21mL)に溶解し、ここにモレキュラーシーブ3Åを加え、共沸条件にて、一昼夜加熱還流した。次いで、室温において反応溶液に前記の化合物(9) (1.28g, 4.65mmol)のメタノール溶液(5.0mL)を滴下し、室温において3時間攪拌した。反応溶液の溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=1/1)で精製し、下記構造の化合物(10) (1.85g, 71%yield)を得た。

3-4. 化合物(11)の合成

化合物(10) (1.85g, 3.01mmol)のメタノール溶液(30mL)に10%Pd/C(100mg)を加え、常圧の水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過後濃縮し、白色アモルファス状の化合物(11) (1.74g, 98%yield)を得た。

3-5. 両親媒性化合物(X)の合成

化合物(11) (0.4g, 0.68mmol)および、グルタミン酸ドデシルエステル型コハク酸(0.44g, 0.75mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(6.8mL)に溶解後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.26g, 2.04mmol)とBOP試薬(0.45g, 1.02

mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残渣をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=4/1)で精製し、両親媒性化合物(X)(87mg, 11%yield)を得た。図4に、両親媒性化合物(X)の構造を示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD), δ 4.49(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), δ 4.45–4.40(m, 2H), δ 4.24–4.19(m, 1H), δ 4.16–4.04(m, 4H), δ 3.99–3.93(m, 2H), δ 3.91–3.85(m, 2H), δ 3.82–3.75(m, 4H), δ 3.72–3.47(m, 16H), δ 3.42–3.33(m, 4H), δ 2.57–2.46(m, 4H), δ 2.43(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), δ 2.20–2.10(m, 1H), δ 2.00–1.90(m, 1H), δ 1.71–1.59(m, 4H), δ 1.42–1.23(m, 36H), δ 0.90(t, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0148] [参考例4]両親媒性化合物(XI)の合成(合成スキームを図14、15に示す)

4-1. 化合物(12)の合成 D-ガラクトサミン塩酸塩(5.0g, 23.2mmol)にピリジン(48mL)を加え懸濁させた後、0℃に冷却し、無水酢酸(60mL)を滴下した。室温で48時間攪拌後、反応溶液を4℃に冷却し、蒸留水(700mL)に流し込んだ。4℃で激しく攪拌後、生じた白色沈殿を濾別した。得られた白色固体を減圧乾燥し、下記構造の化合物(12)(7.2g, 80%yield)を得た。

[0149] 4-2. 化合物(13)の合成

前記の化合物(12)(3.9g, 10.0mmol)を塩化メチレン(60mL)に溶解後、モレキュラーシーブ4Åを加えて1時間攪拌し、十分に乾燥させた。その後、反応溶液を0℃に冷却し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(4.3g, 30.0mmol)を滴下した。室温で一昼夜攪拌後、反応溶液に1-Azido-3,6,9-trioxaundecan-11-ol(4.38g, 20.0mmol)を加え、室温でさらに48時間攪拌した。反応溶液を4℃に冷却し、5%炭酸ナトリウム水溶液(200mL)に流し込んだ。モレキュラーシーブ4Åを濾別後、クロロホルムを加えて有機層を分取した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、下記構造の化合物(13)(3.7g, 66%yield)を得た。

4-3. 化合物(14)の合成

化合物(13) (3.62g, 6.6mmol)をメタノール(33mL)に溶解し、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(0.3mL)を滴下した。室温で4時間攪拌後、弱酸性イオン交換樹脂(Amberlite IRC50(5.0g))を加えて中和し、濾別した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=2/1)で精製し、下記構造の化合物(14) (2.3g, 80%yield)を得た。

4-4. 化合物(15)の合成

化合物(14) (2.3g, 5.3mmol)のメタノール溶液(27mL)に10%Pd/C(100mg)を加え、常圧の水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応液をセライト濾別後、減圧下濃縮し、シロップ状の下記構造化合物(15) (2.1g, quant)を得た。

[0150] 4-5. 両親媒性化合物(XI)の合成

化合物(15) (0.32g, 0.8mmol)および、グリシンドデシルエステル型コハク酸(0.30g, 0.88mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(8.0mL)に溶解後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.31g, 2.4mmol)とBOP試薬(0.53g, 1.2mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残渣をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=4/1)で精製し、両親媒性化合物(XI) (280mg, 48%yield)を得た。図5に、両親媒性化合物(XI)の構造を示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD), δ 4.45(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), δ 4.13(t, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), δ 3.98–3.89(m, 4H), δ 3.84–3.82(m, 1H), δ 3.78–3.68(m, 3H), δ 3.67–3.46(m, 14H), δ 3.40–3.34(m, 2H), δ 2.59–2.48(m, 4H), δ 2.00(s, 3H), δ 1.70–1.60(m, 2H), δ 1.40–1.23(m, 18H), δ 0.91(t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0151] [参考例5]両親媒性化合物(XII)の合成(合成スキームを図16に示す)

5-1. 両親媒性化合物(XII)の合成

化合物(15) (0.20g, 0.5mmol)および、グルタミン酸ドデシルエステル型コハク酸(0.32g, 0.55mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)に溶解後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.19g, 1.5mmol)とBOP試薬(0.33g, 0.75mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残渣をそのま

まシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝3／1）で精製し、両親媒性化合物(XII) (135mg, 28%yield)を得た。図6に、両親媒性化合物(XII)の構造を示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD), δ 4.47–4.40 (m, 2H), δ 4.19–4.04 (m, 4H), δ 3.98–3.91 (m, 2H), δ 3.86–3.47 (m, 18H), δ 3.37 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), δ 2.61–2.39 (m, 6H), δ 2.20–2.09 (m, 1H), δ 2.03–1.90 (m, 1H), δ 2.00 (s, 3H), δ 1.70–1.58 (m, 4H), δ 1.44–1.23 (m, 36H), δ 0.91 (t, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0152] [参考例6] 両親媒性化合物(XIII)の合成(合成スキームを図17、18に示す)

6-1. 化合物(16)の合成 アルゴン気流下、室温においてジドデシルアミン(1.76g, 5.0mmol)、N-Boc Glycine(1.1g, 6.0mmol)および、1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide Hydrochloride(1.44g, 7.5mmol)を塩化メチレン(25ml)に溶解し、室温で5時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1）で精製し、下記構造の化合物(16) (2.55g, quant)を得た。

[0153] 6-2. 化合物(17)の合成

室温において、前記の化合物(16) (2.55g, 5.0mmol)を塩化メチレン(10.0mL)に溶解後、トリフルオロ酢酸(2.85g, 25.0mmol)を加え、7時間攪拌した。反応溶液の溶媒を減圧下留去後、得られた残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えpHが11以上であることを確認し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、アミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／1）で精製し、下記構造の化合物(17) (1.46g, 71%yield)を得た。

[0154] 6-3. 化合物(18)の合成

アルゴン気流下、前記の化合物(17) (1.4g, 3.4mmol)および無水コハク酸(0.68g, 6.8mmol)を塩化メチレン(6.8mL)に溶解後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.76g, 13.6mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液の溶媒を減

圧下留去後、1N塩酸水溶液を加えpHが3以下であることを確認し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣(白色固体)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、下記構造の化合物(18)(1.74g, quantitative)を白色固体として得た。

6-4. 両親媒性化合物(XIII)の合成

化合物(7)(0.40g, 1.0mmol)および、化合物(18)(0.56g, 1.1mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10.0mL)に溶解後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.39g, 3.0mmol)とBOP試薬(0.66g, 1.5mmol)を加えて室温で6時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去し、残渣をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=4/1)で精製し、両親媒性化合物(XIII)(112mg, 12%yield)を得た。図7に、両親媒性化合物(XIII)の構造を示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD), δ 4.49(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), δ 4.36(d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), δ 4.23(dd, 1H, $J=3.6$ and 2.8Hz), δ 4.05(s, 2H), δ 3.95–3.91(m, 1H), δ 3.90–3.85(m, 1H), δ 3.84–3.75(m, 4H), δ 3.73–3.40(m, 19H), δ 3.40–3.25(m, 5H), δ 2.62–2.48(m, 4H), δ 1.68–1.50(m, 4H), δ 1.42–1.21(m, 38H), δ 0.91(t, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

[0155] [参考例7]粒子径の測定方法

調製した粒子の粒子径は、動的光散乱(DLS)法により測定した。測定はMELVERN Instruments社製ZE-TASIZER 3000HSAを用いて行い、解析はMulti Exponential Analysisを適用し、体積分布の平均粒子径を求めた。

[0156] [参考例8]粒子表面の糖修飾の確認方法

調製した粒子製剤溶液を5倍希釈し0.45 μm および0.20 μm のフィルターでろ過した後、水溶性成分を除くため、13000rpm, 1hで遠心沈降し、上清を除いて得られたペレットにPBSを加えて再分散した。この溶液にレクチン(5mg/mL, 5 μL)を加え、37 $^{\circ}\text{C}$ で1時間インキュベートし、粒径を測定した。また、レクチンを加えていないものも同様にインキュベートし、粒径を測定した。それぞれの粒径を比較することで

凝集を評価し、凝集が見られる粒子を糖が表面に呈示されていると判断した。

[0157] [参考例9]粒子表面のタンパク吸着性の評価

調製した粒子製剤溶液を5倍希釈し0.45 μ mおよび0.20 μ mのフィルターでろ過した後、水溶性成分を除くため、13000rpm, 1hで遠心沈降し、上清を除いて得られたペレットにPBSを加えて再分散した。この溶液にBSA/PBS (0.1mg/mL, 0.5mL)を加え、37℃で1時間インキュベートし、粒径を測定した。BSAを含まないものについても同様の操作を行い粒径を測定した。それぞれの粒径を比較して凝集の評価をし、凝集が見られる場合は、タンパクが表面に吸着していると判断し、凝集が観察されない場合は、タンパクの吸着は無いと判断した。

[0158] [参考例10]蛍光化マグネタイトの調製方法 オレイル化マグネタイト(31.2mgFe)

)とアミノプロピルトリエトキシシラン (33mg)をトルエン(25mL)に加え、オイルバス温度130℃で1時間還流した。磁石上で得られた溶液をエタノール100mLにゆっくり加えて沈殿させ、上清を除き、テトラヒドロフランに再溶解した。

得られたアミノ化マグネタイトのテトラヒドロフラン溶液(25mL)にFITC (15mg)を加え、室温で30分攪拌した。磁石上で得られた溶液をエタノール100mLにゆっくり加えて再沈殿させ、上清を除き、沈殿をテトラヒドロフランで再溶解した。この操作を2回繰り返した。得られた溶液中の鉄量を定量し収量を求めた。

[0159] [参考例11] マウスに投与した蛍光化マグネタイト封入粒子製剤の肝実質細胞への取り込み評価

作製した蛍光化マグネタイト封入粒子製剤を生理食塩水に分散し、その溶液をICRマウスの尾静脈より投与した。投与してから30分後にコラゲナーゼ灌流法にてICRマウスより肝実質細胞を単離してきた。得られたマウス肝実質細胞 5×10^5 個をPBS (Phosphate Buffer Saline) 1mLにけん濁した。このサンプルをFlow cytometry (装置:FACS Calibur, BECTON DICKINSON社製)にて解析を行った。Flow cytometryによる解析にて、蛍光化マグネタイト封入粒子製剤投与群とコントロール(未投与)群とを比較してピーク位置のシフトを観察し、蛍光化マグネタイト封入粒子製剤の肝実質細胞中への取り込みを評価した。

[0160] [実施例1]両親媒性化合物(VII)からなる粒子製剤の調製

両親媒性化合物(VII) (0. 125mg)を250 μ Lのアセトン／メタノール(10／2, v／v)に溶解し、これを1mLのPBSに加えてエバポレーターで有機溶媒を除去しコロイド溶液を得た。参考例7の方法により粒子径を測定した結果、平均粒子径は425nmであった。また、参考例8、9の方法により、本粒子表面の糖の呈示と、タンパク非吸着性を確認した。

[0161] [実施例2]両親媒性化合物(VII)を構成要素として含有するPLGAマトリックス粒子製剤の調製

両親媒性化合物(VII) (0. 25mg)およびPLGAマトリックス(1. 25mg)を500 μ Lのアセトン／メタノール(10／2, v／v)に溶解し、これを1mLのPBSに加えてエバポレーターで有機溶媒を除去しコロイド溶液を得た。参考例7の方法により粒子径を測定した結果、平均粒子径は138nmであった。また、参考例8、9の方法により、本粒子表面の糖の呈示と、タンパク非吸着性を確認した。

[0162] [実施例3]両親媒性化合物(VII)を構成要素として含有する蛍光標識化HSPCリポソーム粒子製剤の調製

ローダミンPE (0. 01mg)、両親媒性化合物(VII) (0. 5mg)およびリポソーム形成材料としてのHSPC(水素化大豆レシチン) (5mg)をクロロホルム(1mL)に溶解し、アルゴンを吹き付けて溶媒を留去し薄膜を作製した。これを室温、減圧下で3時間乾燥し、PBS溶液(0. 5mL)を加えて、ボルテックスミキサーで5分間激しく攪拌した。超音波照射(20W, 4分, 照射1秒休止1秒)を行い、GPC(gel permeation chromatography)を用いてリポソームに組み込まれていない蛍光物質を取った。参考例7の方法により粒子径を測定した結果、平均粒子径は84nmであった。

[実施例4]両親媒性化合物(VIII)からなる粒子製剤の調製

両親媒性化合物(VIII) (1. 0mg)を250 μ Lのアセトン／メタノール(10／2, v／v)に溶解し、これを1mLのPBSに加えてエバポレーターで有機溶媒を除去し、コロイド溶液を得た。参考例7の方法により粒子径を測定した結果、平均粒子径は119nmであった。また、参考例8、9の方法により、本粒子表面の糖の呈示と、タンパク非吸着性を確認した。

[実施例5]両親媒性化合物(VIII)を構成要素として含有するPLGAマトリックス粒子

製剤の調製

両親媒性化合物(VIII)(1.5mg)およびPLGA(1.5mg)を500 μ Lのアセトン／メタノール(9／1, v／v)に溶解し、これを1mLのPBSに加えてエバポレーターで有機溶媒を除去し、コロイド溶液を得た。参考例7の方法により粒子径を測定した結果、平均粒子径は163nmであった。また、参考例8、9の方法により、本粒子表面の糖の呈示と、タンパク非吸着性を確認した。

[実施例6] マグネタイトを内包した、両親媒性化合物(VIII)を構成要素として含有するPLGAマトリックス粒子の調製

オレイル化マグネタイト(0.1 mgFe)、PLGAマトリックス(0.15mg)と両親媒性化合物(VIII)(0.25mg)を混合し、250 μ Lのテトラヒドロフラン／メタノール(10／2, v／v)に溶解し、PBS(1mL)に加え、エバポレーターで有機溶媒を除去した後、0.45 μ mおよび0.2 μ mのフィルターでろ過した後、水溶性成分を除くため、13000rpm、1hで遠心沈降し、上清を除いて得られたペレットにPBSを加えて再分散した。参考例7の方法により粒子径を測定した結果、平均粒子径は93nmであった。また、参考例8、9の方法により、本粒子表面の糖の呈示と、タンパク非吸着性を確認した。

[0163] [実施例7] (両親媒性化合物(VIII)を表面修飾したマグネタイト粒子の調製)

オレイル化マグネタイト(0.2mgFe)と両親媒性化合物(VIII)(0.2mg)を混合し、200 μ Lのテトラヒドロフラン／メタノール(10／2, v／v)に溶解し、PBS(1mL)に加え、エバポレーターで有機溶媒を除去した後、0.45 μ mおよび0.2 μ mのフィルターでろ過した後、水溶性成分を除くため、13000rpm、1hで遠心沈降し、上清を除いて得られたペレットにPBSを加えて再分散した。参考例7の方法により粒子径を測定した結果、平均粒子径は166nmであった。また、参考例8、9の方法により、本粒子表面の糖の呈示と、タンパク非吸着性を確認した。図2に、両親媒性化合物(VIII)の構造を示す。以下、同様に、両親媒性化合物(X)、(XI)、(XII)、(XIII)を用いて粒子製剤を調製した。

[0164] [表1]

実施例	両親媒性化合物	PLGA	内包物*	溶媒	非溶媒	粒径
8	(X) 1.0 mg	1.25mg	—	アセトン／メタノール (10/2,v/v) 0.5 mL	PBS (1mL)	99 nm
9	(X) 0.25mg	0.15mg	OM 0.1mgFe	THF／メタノール (10/2,v/v) 0.25mL	PBS (1mL)	148nm
10	(X) 1.0 mg	0.5mg	FOM 0.1mgFe	THF／メタノール (10/2,v/v) 0.3mL	PBS (1mL) 濾過・遠心処理	176nm
11	(XI) 0.25 mg	0.25mg	—	アセトン／メタノール (10/2,v/v) 0.2mL	PBS (1mL)	126nm
12	(XI) 0.25 mg	0.15mg	OM 0.1mgFe	THF／メタノール (10/2,v/v) 0.125mL	PBS (1mL)	197nm
13	(XI) 0.1 mg	0.025mg	FOM 0.025mgFe	THF／メタノール (10/2,v/v) 0.2mL	PBS (1mL) 濾過・遠心処理	192nm
14	(XII) 1.0 mg	1mg	—	アセトン／メタノール (10/2,v/v) 0.125mL	PBS (1mL)	165nm
15	(XII) 0.25 mg	0.15mg	OM 0.1mgFe	THF／メタノール (10/2,v/v) 0.25mL	PBS (1mL)	74nm
16	(XII) 1.0 mg	0.5mg	FOM 0.1mgFe	THF／メタノール (10/2,v/v) 0.3mL	PBS (1mL)	173nm
17	(XIII) 1.0 mg	1mg	—	アセトン／メタノール (10/2,v/v) 0.25mL	PBS (1mL)	112nm
18	(XIII) 0.25mg	0.15mg	OM 0.1mgFe	THF／メタノール (10/2,v/v) 0.25mL	PBS (1mL)	110nm
19	(XIII) 1.0 mg	0.5mg	FOM 0.1mgFe	THF／メタノール (10/2,v/v) 0.3mL	PBS (1mL) 濾過・遠心処理	171nm

* OM：オレイル化マグネタイト、FOM：蛍光化マグネタイト

[0165] [実施例20]マウスに投与した蛍光化マグネタイト封入粒子製剤の肝実質細胞への取り込み評価

両親媒性化合物(VIII)、(X)、(XII)、(XIII)により調製した蛍光化マグネタイト封入粒子製剤の肝実質細胞への取り込みを参考例11の方法により評価した。いずれも、肝実質細胞への粒子の取り込みが認められた。評価結果を図19に示した。

[0166] [実施例21]マグネタイトを内包した、両親媒性化合物(VIII)を構成要素として含有するPLGAマトリックス粒子によるMRI造影効果

実施例6で調製した粒子の造影効果を確認するために、MRI撮像を行った(東芝製、Visart1.5テスラ)。撮像対象としてマウス大腸癌細胞colon26を肝臓に移植した転移性肝癌モデルマウス(BALB/c、雄)を用いた。まず、マグネタイト粒子を投与する前のマウスの撮像を行いT2強調画像を得た。撮像終了後、生理食塩水に懸濁したマグネタイト粒子溶液(投与量:鉄量として0.45mg/kg)をマウス尾静脈から単回投与し、投与5分後よりMRI撮像を行った。撮像の結果、投与前後に明らかに肝臓部位でのMR信号の低下が観察され、肝臓での造影効果が示された。また、転移癌結節部位はMR信号の低下は観察されず正常肝臓部位との明らかなコントラストが認められ、本マグネタイト粒子を用いることで転移性肝癌の検出が可能であることが分かった。撮像は投与4時間後まで経時的に行ったが、投与後5分から4時間の間では造影効果にほとんど差はなく、投与後5分の時点で十分に造影効果があることが確認された。

[実施例22]マグネタイトを内包した、両親媒性化合物(XIII)を構成要素として含有するPLGAマトリックス粒子によるMRI造影効果

実施例18で調製した粒子の造影効果を確認するために、MRI撮像を行った(東芝製、Visart1.5テスラ)。撮像対象としてラット(Wistar、♂)を用いた。まず、マグネタイト粒子を投与する前のマウスの撮像を行いT2強調画像を得た。撮像終了後、生理食塩水に懸濁したマグネタイト粒子溶液(投与量:鉄量として0.45mg/kg)をラット尾静脈から単回投与し、投与30分後よりMRI撮像を行った。撮像の結果、投与前後に明らかに肝臓部位でのMR信号の低下が観察され、肝臓での造影効果が示された。

この得られた画像より肝臓部と筋肉部の信号強度を測定し、以下の式にて算出した臓器間の信号強度比を投与前と投与後にて比較すると、投与後では投与前と比較して約40%の有意な信号強度比の低下が認められた。

信号強度比＝投与前(または後)の肝臓信号強度／投与前(または後)の筋肉信号強度

[0167] [表2]

	T2 (TR4000 TE100)	
	造影前	造影後
筋肉	29.688	25.75
肝臓	48.398	24.38
肝臓／筋肉比	1.630	0.947

産業上の利用可能性

[0168] 本発明の医薬品製剤は、蛋白の吸着性がないため細網内皮系に捕捉されにくく、血中で滞留性の良好な粒子状の医薬品製剤が形成できる。

本発明の医薬品製剤を各種の薬物の送達に用いれば、薬理効果の持続が期待できる。また、本発明の医薬品製剤は、送達目的に応じたリガンドを選べば、分枝鎖などを持たない合成容易でかつ生分解性の両親媒性化合物で粒子表面での糖などのリガンドのクラスター形成が可能となるため、顕著な部位指向性の示される粒子製剤を形成できる。したがって、薬物を特定の臓器や疾患部位にのみ選択的に送達することが可能となり、全身投与と比較した場合、標的部位での薬物送達量の増大に伴う薬効の増強、または同一効果のための総投与薬物量の低減、そしてそれに伴い副作用の低減が可能となる。

[0169] また、本発明の医薬品製剤は、マトリックス形成材料の選択により、高い薬物保持能力のある粒子製剤が各種の薬物に対して可能であり、また、マトリックス形成材料の生分解性や溶解性を選択することにより、薬物の放出特性の制御も可能となる。

[0170] さらに、本発明の医薬品製剤は、薬物としてMRI造影成分などの診断薬を用いれば、部位特異的なMRI造影が可能となり、従来の造影剤に比べ、高解像度で、精度の高いMRIによる疾患部位の診断が可能となる。

請求の範囲

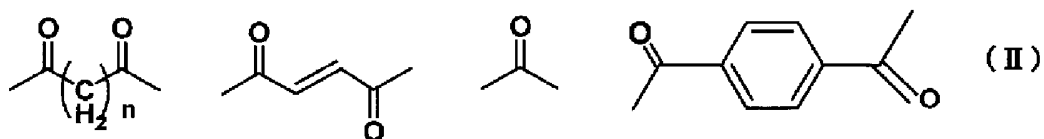
[1] 下記の一般式(I)

[化1]



(式中、 R^1 は、標的部位を特異的に認識する配位子(リガンド)構造であり、Wは、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、または、 $-S-$ を含む基であり、Qは、鎖状親水性基であり、Zは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または、 $-NR^2$ (R^2 は、水素、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、アセチル基、ベンジル基、水酸基、または、メキシ基である)であり、Gは下記の一般式(II)

[化2]

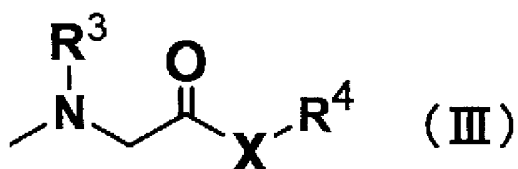


(式中、nは0～9の整数である)で示される基であり、Anは疎水性もしくは両親媒性の基を表わす。)で示される両親媒性化合物を含有する医薬品製剤。

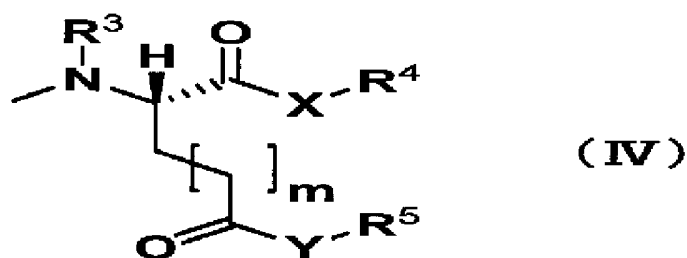
[2] 一般式(I)中のQが、ポリエチレングリコール、ポリエチレンイミン、ポリエチレンオキシド、ペプチド、核酸、または、それらの誘導体の残鎖である請求項1記載の医薬品製剤。

[3] 一般式(I)中のAnが、下記の一般式(III)または／および一般式(IV)

[化3]



[化4]



(式中、 R^3 は水素、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、アセチル基、ベンジル基、水酸基、または、メキシ基であり、XとYはそれぞれ独立してまたは同一に、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、または、 $-S-$ (R^6 は、水素、または、炭素数1～20のアルキル基)であり、 R^4 および R^5 は、水素、または、炭素数1～20のアルキル基であり、mは0～4の整数を表わす。)である請求項1に記載の医薬品製剤。

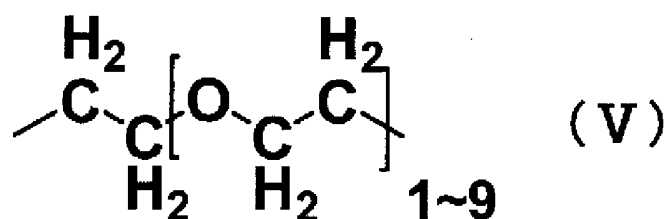
- [4] R^4 および R^5 が、炭素数1～20の直鎖アルキル基、炭素数1～20の分岐アルキル基、二重結合を含む炭素数2～20の直鎖アルキル基、二重結合を含む炭素数2～20の分岐アルキル基、または、 $-CH_2R^7$ (R^7 は炭素数3～8のシクロアルキル基またはアリール基)で示される疎水性もしくは両親媒性の基である請求項3に記載の医薬品製剤。
- [5] R^6 が、炭素数1～20の直鎖アルキル基、炭素数1～20の分岐アルキル基、二重結合を含む炭素数2～20の直鎖アルキル基、二重結合を含む炭素数2～20の分岐アルキル基、または、 $-CH_2R^7$ (R^7 は、炭素数3～8のシクロアルキル基またはアリール基)で示される疎水性もしくは両親媒性の基である請求項3に記載の医薬品製剤。
- [6] 一般式(I)中の R^1 が、単糖および／またはそれらの誘導体、二糖および／またはそれらの誘導体、オリゴ糖および／またはそれらの誘導体、または、多糖および／またはそれらの誘導体である請求項1に記載の医薬品製剤。
- [7] 一般式(I)中の R^1 が、単糖、二糖もしくはオリゴ糖であって、単糖、二糖もしくはオリゴ糖の末端糖がガラクトース、N-アセチルガラクトサミン、マンノース、グルコース、N-アセチルグルコサミン、または、マルトースである請求項1に記載の医薬品製剤。
- [8] 一般式(I)中の R^1 が、2'-フコシルラクトース三糖類、2', 3-ジフコシルラクトース四糖類、2, 3-ジフコシルラクトース三糖類、または、それらのアルドン酸誘導体であ

る請求項1に記載の医薬品製剤。

- [9] 一般式(I)中の R^1 が、ルイスX型三糖鎖、シアリルルイスX型四糖鎖、3'-シアリルラクトサミン三糖鎖、6'-シアリルラクトサミン三糖鎖、または、それらのアルドン酸誘導体である請求項1記載の医薬品製剤。

- [10] 一般式(I)中のQが、下記の一般式(V)

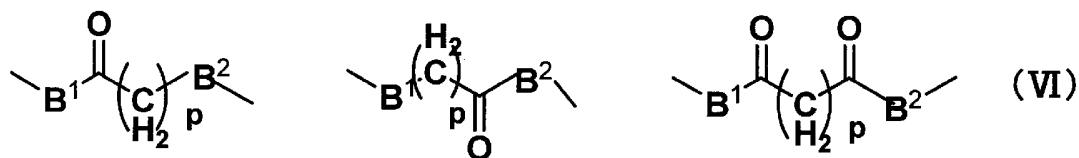
[化5]



で示される鎖状親水性基である請求項1記載に医薬品製剤。

- [11] 一般式(I)中のWが、下記の一般式(VI)

[化6]



(式中、 B^1 と B^2 は、それぞれ独立してまたは同一に、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、または、 $-\text{S}-$ であり、 p は0~9の整数を表わす。)で示される基である請求項1に記載の医薬品製剤。

- [12] マトリックス形成材料を含有する請求項1に記載の医薬品製剤。

- [13] マトリックス形成材料が、生分解性ポリマー、油脂、リポソーム形成材料または／およびパーフルオロカーボンである請求項12記載の医薬品製剤。

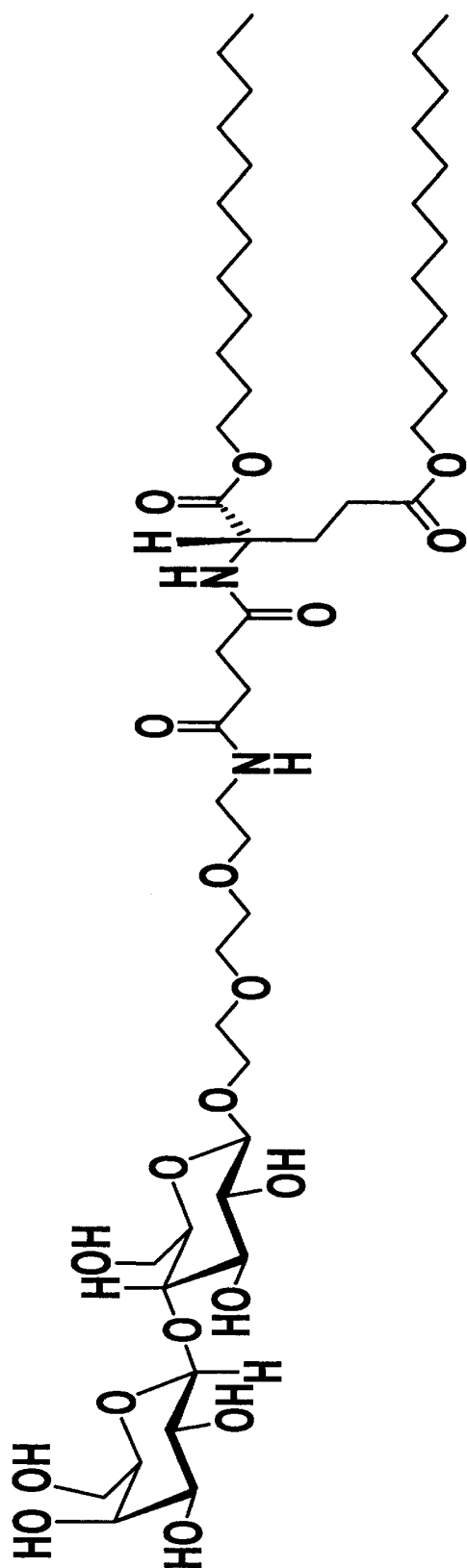
- [14] 生分解性ポリマーが、脂肪族ポリエステル、ポリアンヒドリド、ポリカーボネート、ポリオルソエステル、ポリアルファシアノアクリル酸エステル、ポリホスファゼン、ポリペプチドまたはポリアミノ酸である請求項13に記載の医薬品製剤。

- [15] 平均粒径が $50 \mu\text{m}$ 以下の粒子からなる請求項1に記載の医薬品製剤。

- [16] 平均粒径が10~300nmの粒子からなる請求項1に記載の医薬品製剤。

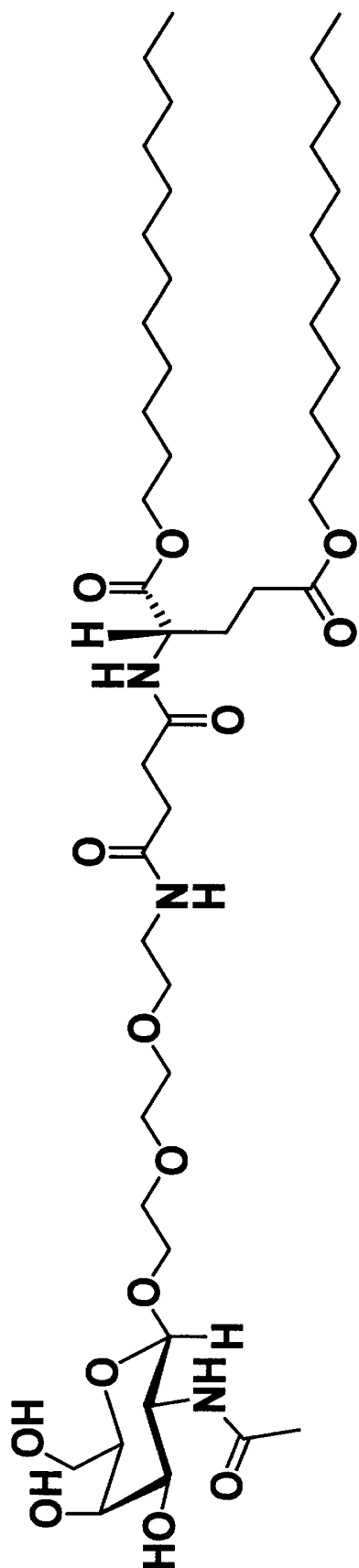
- [17] 薬物を含む請求項1に記載の医薬品製剤。
- [18] 薬物が、肝臓疾患の診断薬または治療薬であることを特徴とする請求項17記載の医薬品製剤。
- [19] 薬物が、抗腫瘍薬、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗炎症薬、診断薬であることを特徴とする請求項17記載の医薬品製剤。
- [20] 診断薬が、MRI造影性成分である請求項19記載の医薬品製剤。
- [21] MRI造影性成分が、超磁性金属酸化物または／および常磁性金属錯体である請求項20記載の医薬品製剤。
- [22] 疎水化超磁性金属酸化物、生分解性ポリマー、両親媒性化合物からなり、平均粒径が25nmから300nmである粒子を含む医薬品製剤。
- [23] 生分解性ポリマーが、脂肪族ポリエステル、ポリアンヒドリド、ポリカーボネート、ポリオルソエステル、ポリ－アルファ－シアノアクリル酸エステル、ポリホスファゼン、ポリペプチドまたはポリアミノ酸である請求項22記載の医薬品製剤。
- [24] 疎水化超磁性金属酸化物が、脂肪酸またはその塩が超磁性金属酸化物に結合した超磁性金属酸化物である請求項22に記載の医薬品製剤。
- [25] 両親媒性化合物が、脂質、界面活性剤である請求項22に記載の医薬品製剤。
- [26] 両親媒性化合物が、ペプチド、蛋白質、糖セグメントを構造中に含む両親媒性化合物である請求項22に記載の医薬品製剤。
- [27] 両親媒性化合物が、両親媒性ポリマーである請求項22に記載の医薬品製剤。

[図1]

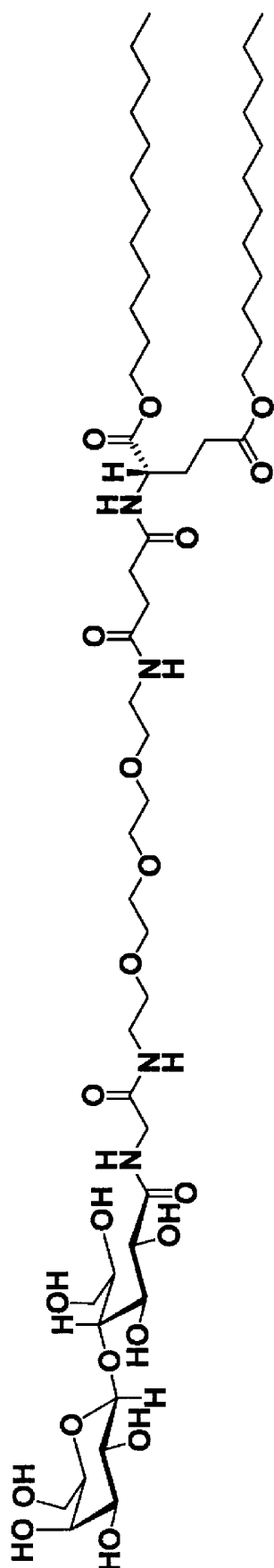


[illegible]

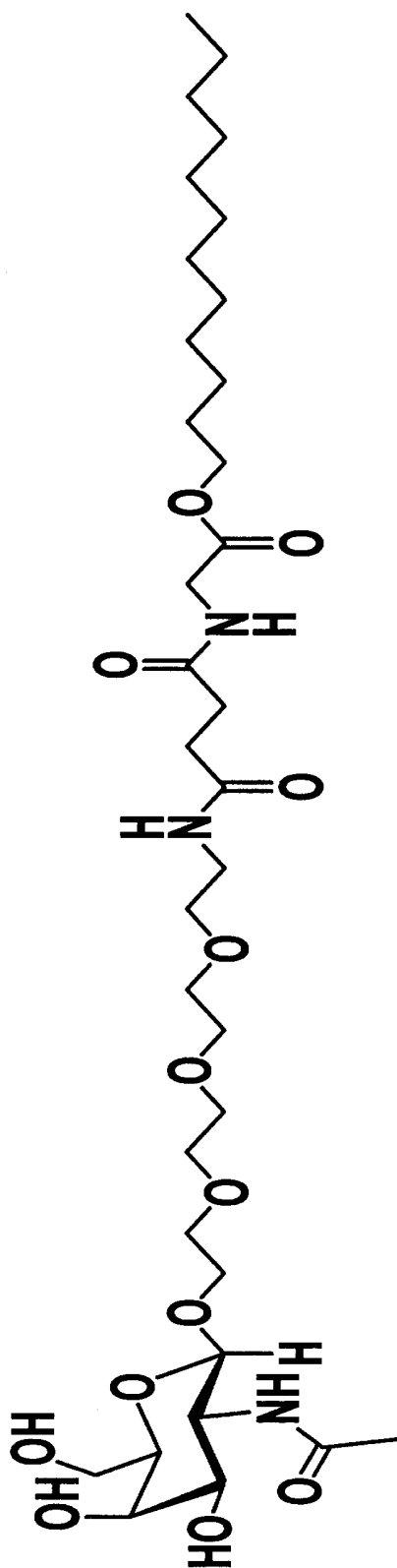
[図3]



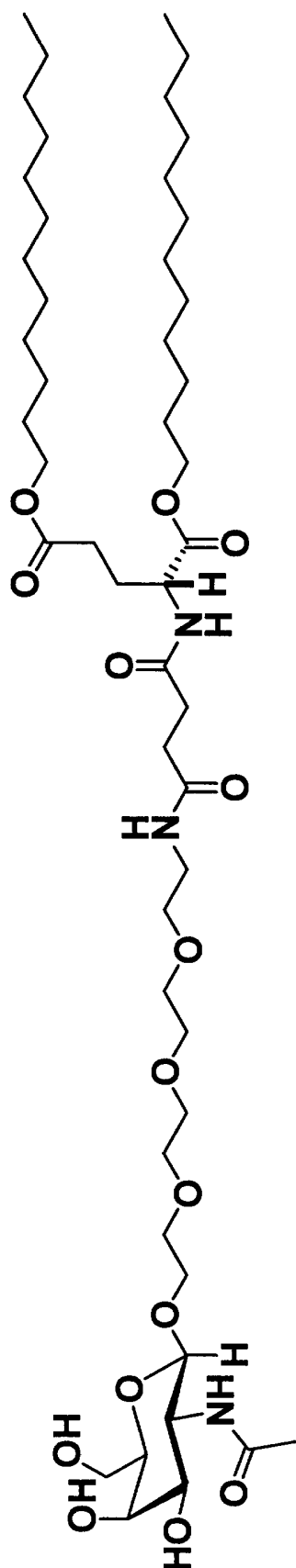
[図4]



[図5]

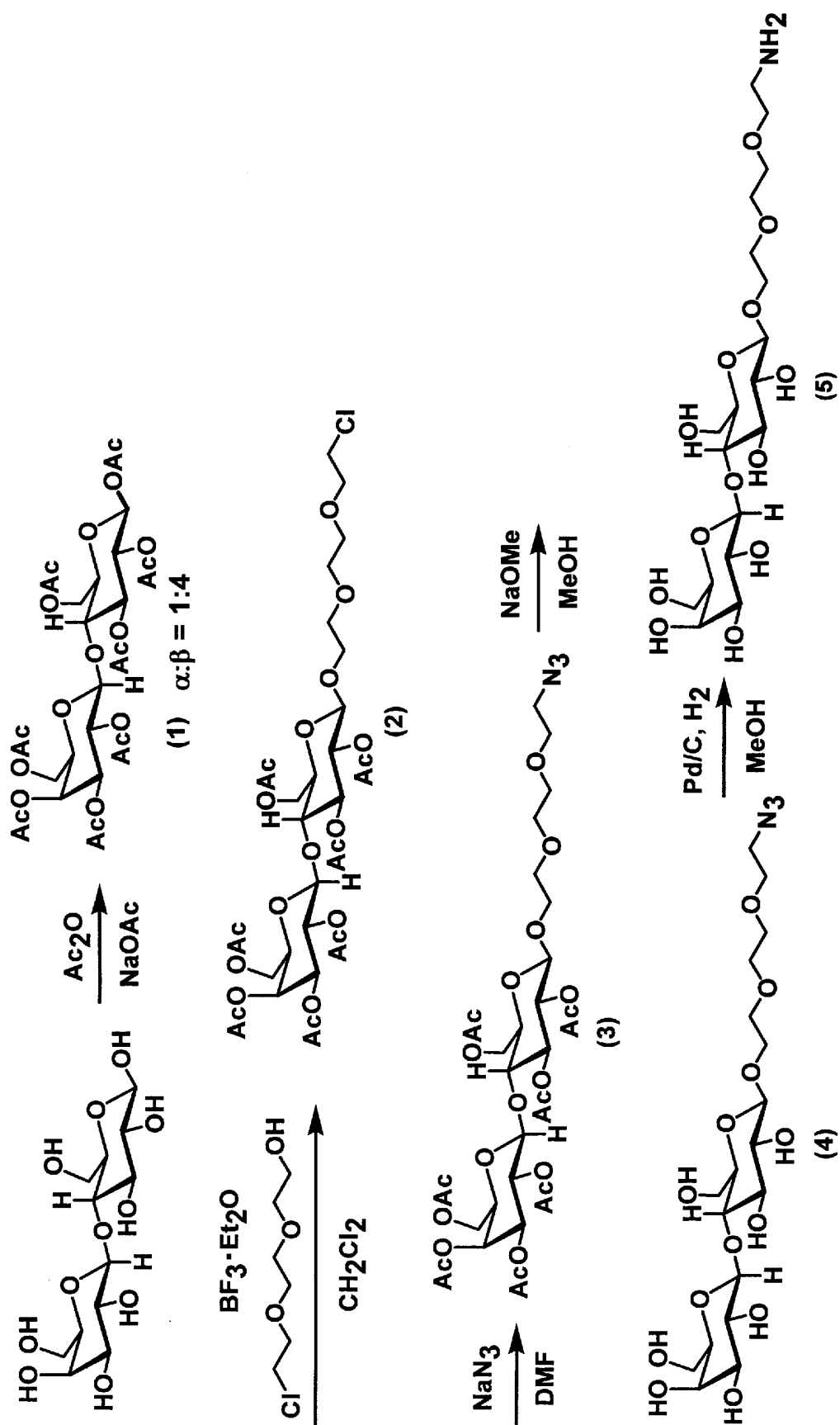


[図6]

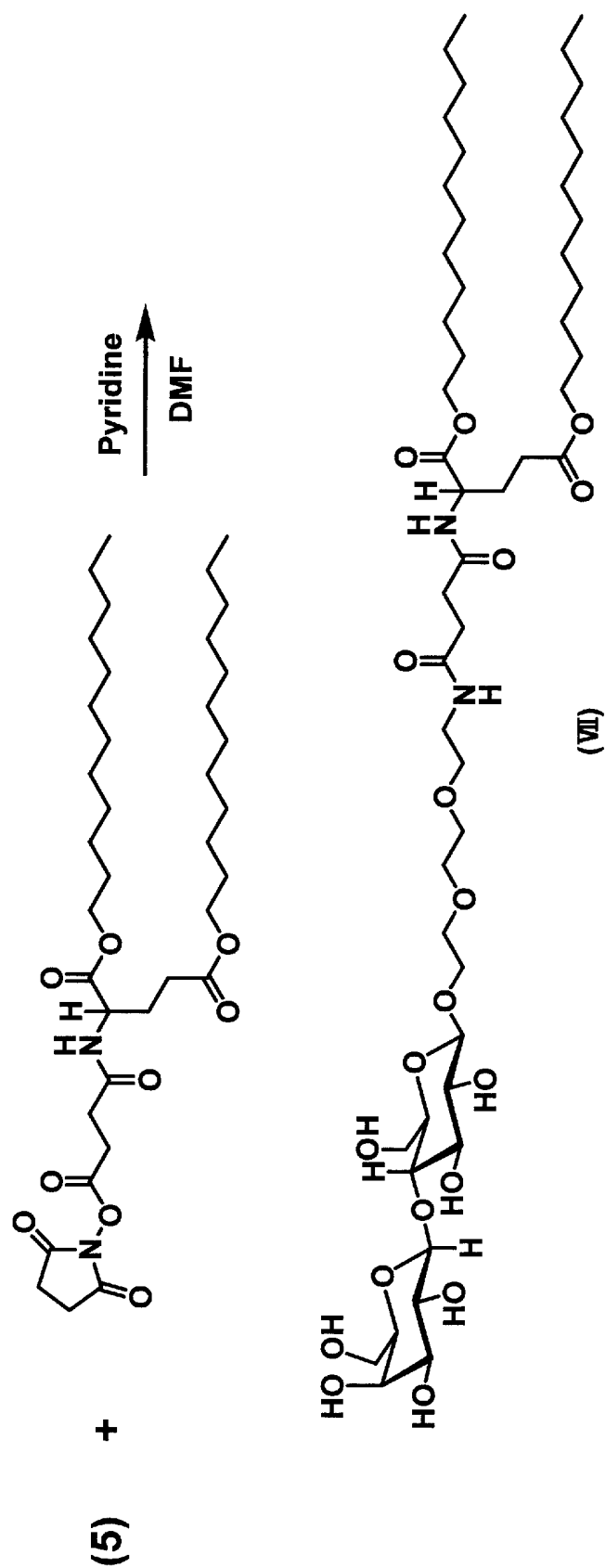


[illegible]

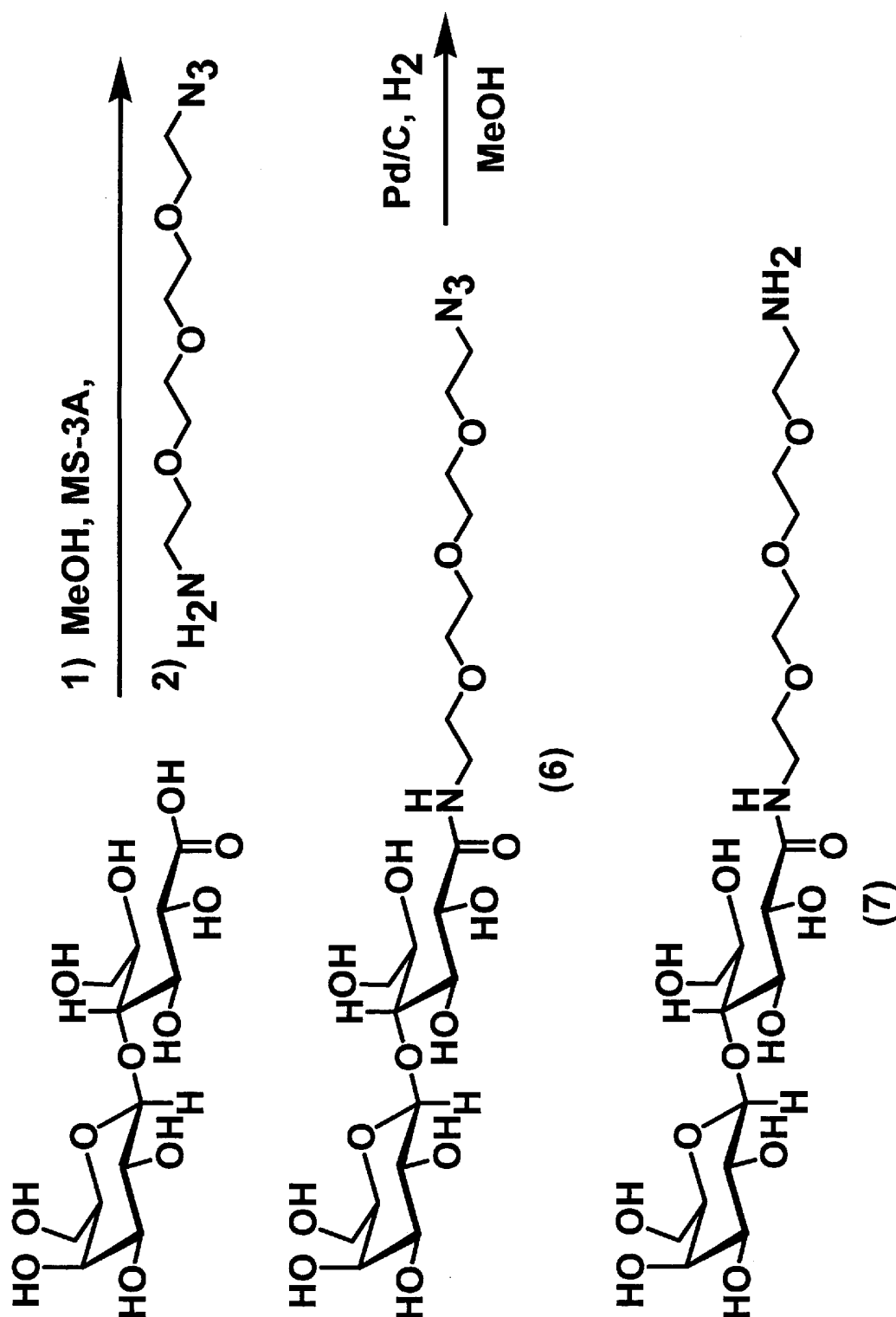
[図8]



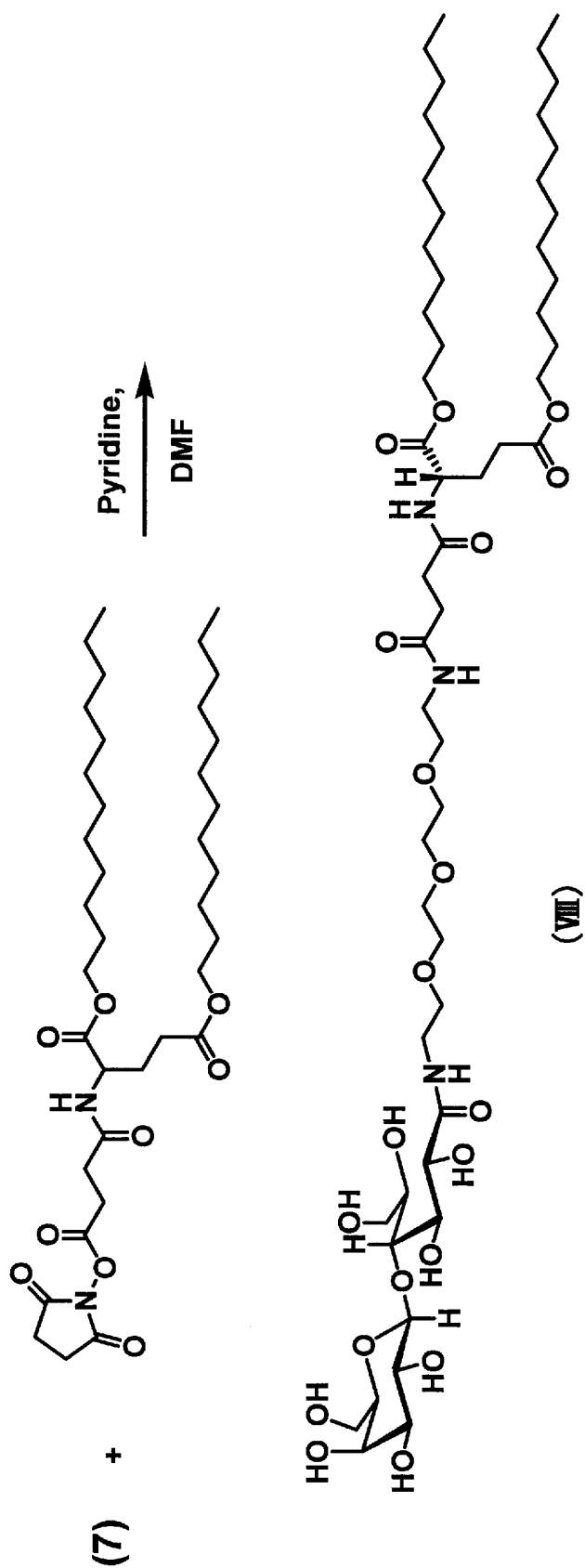
[図9]



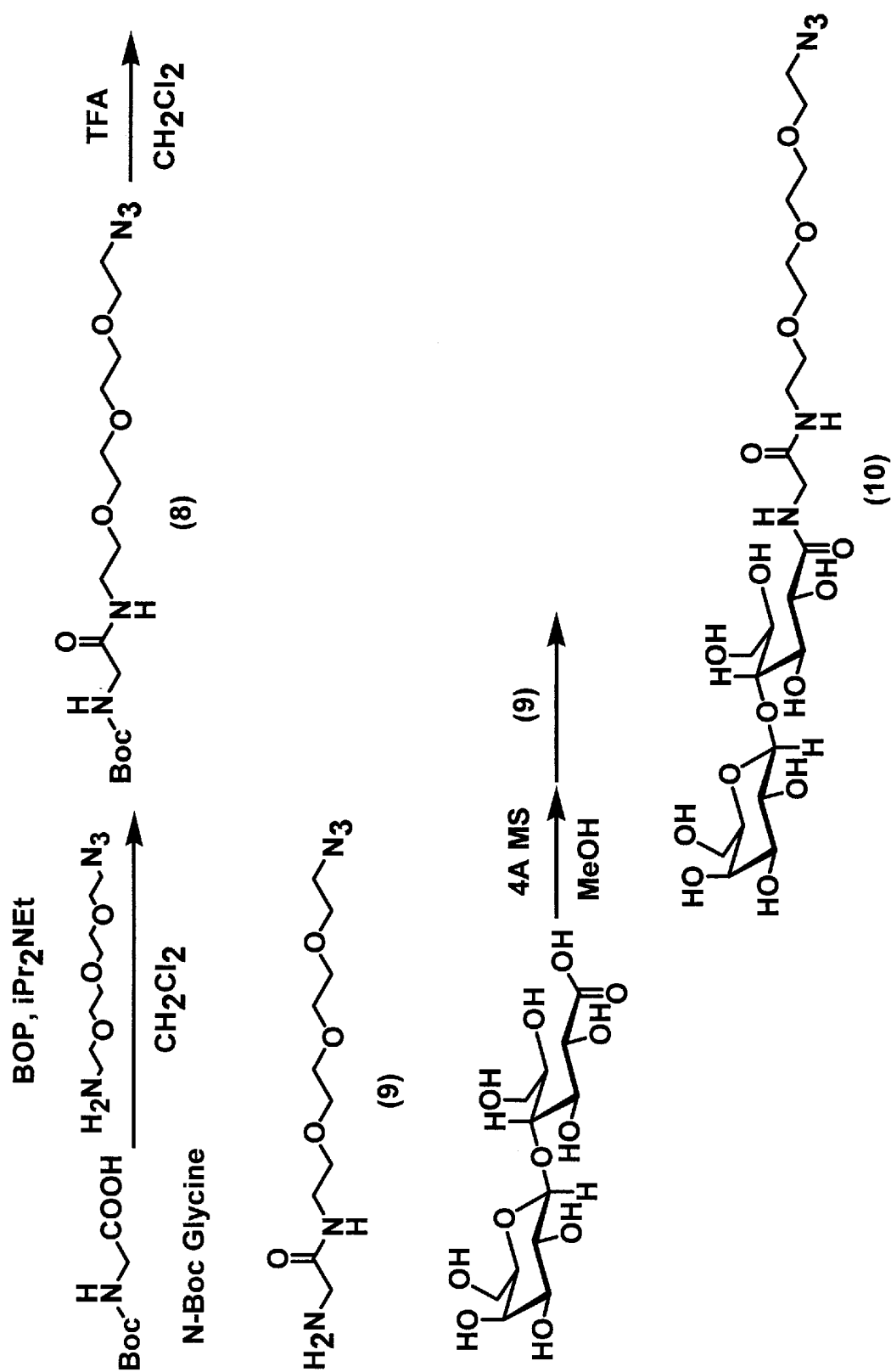
[図10]



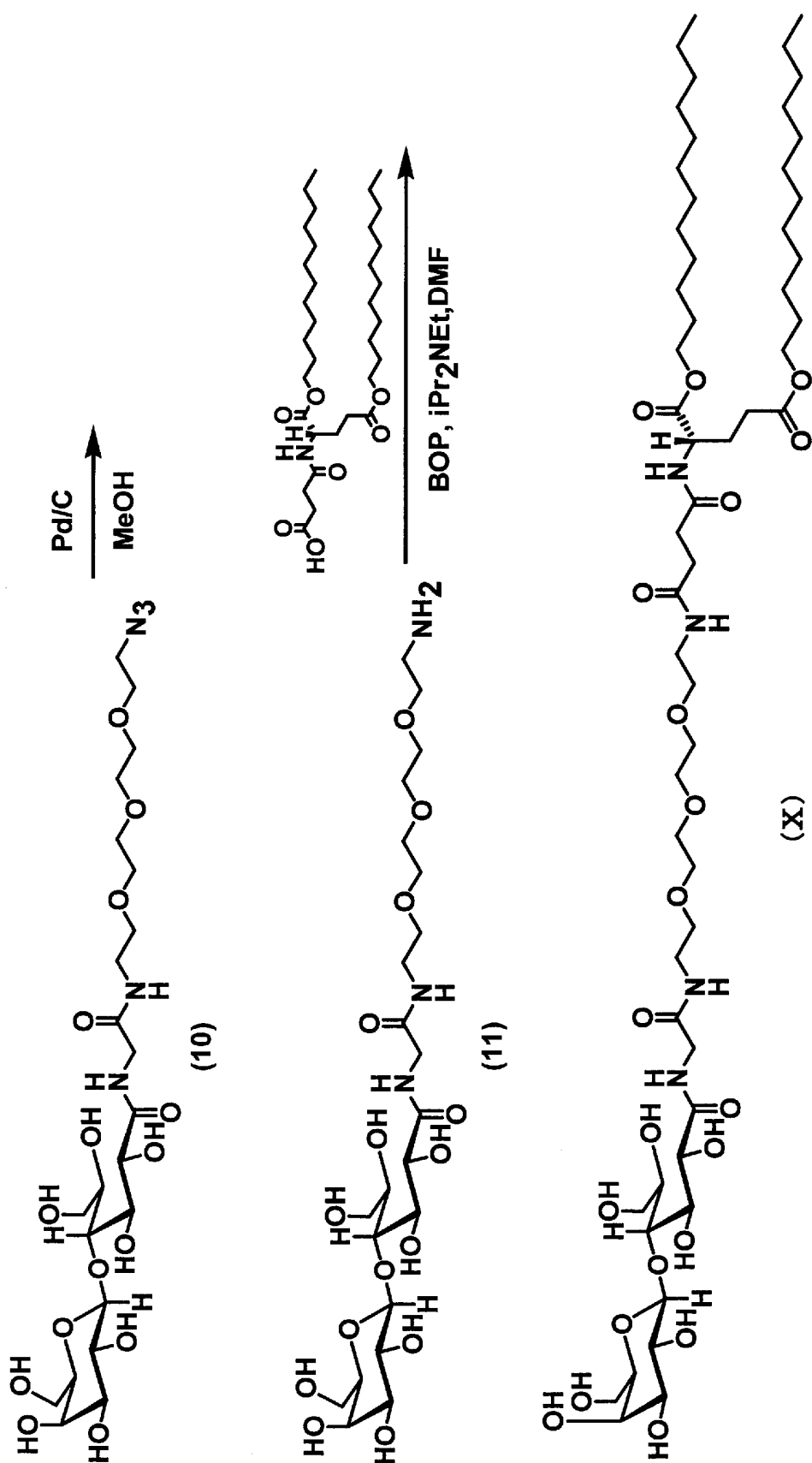
[図11]



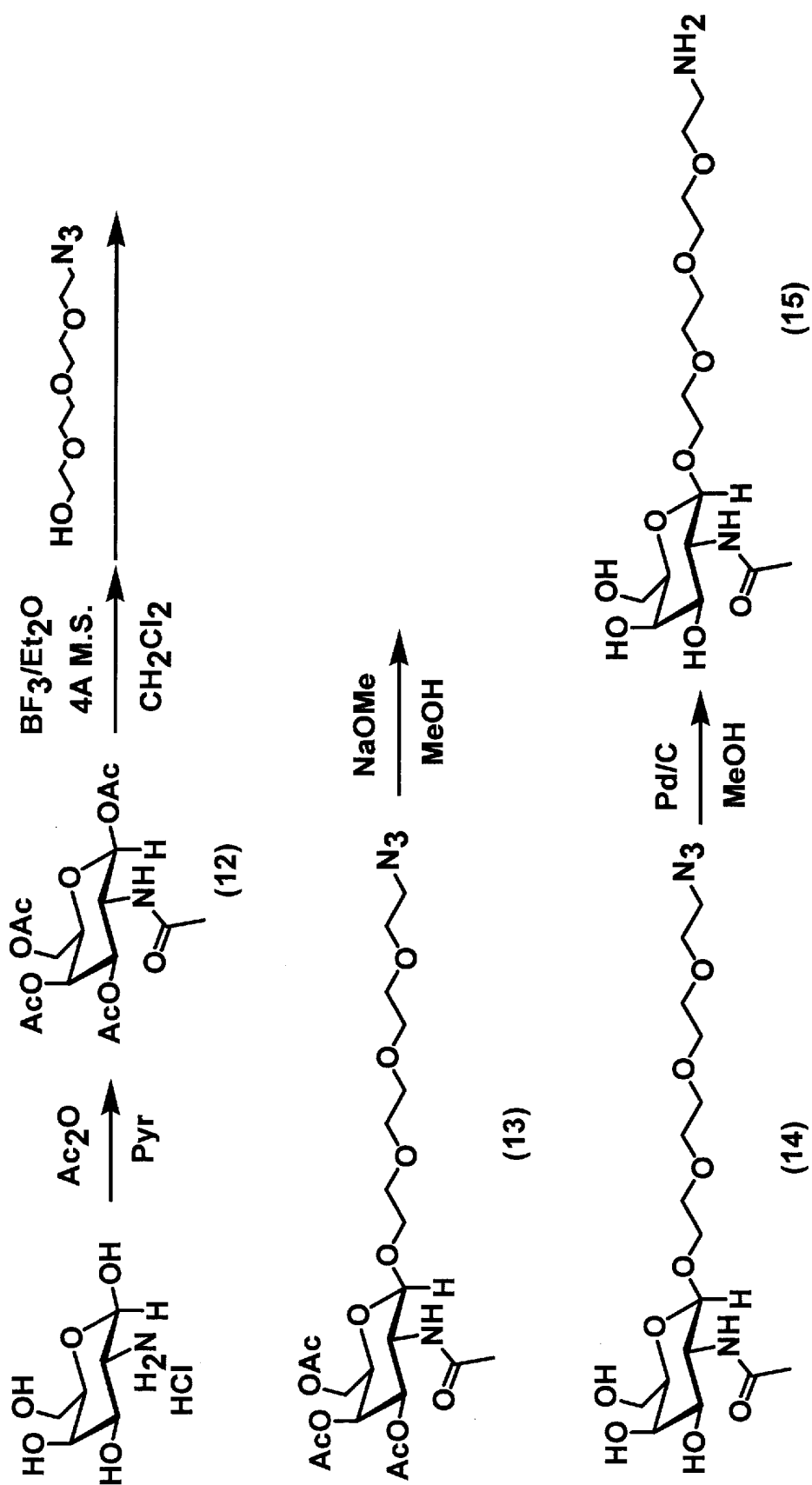
[図12]



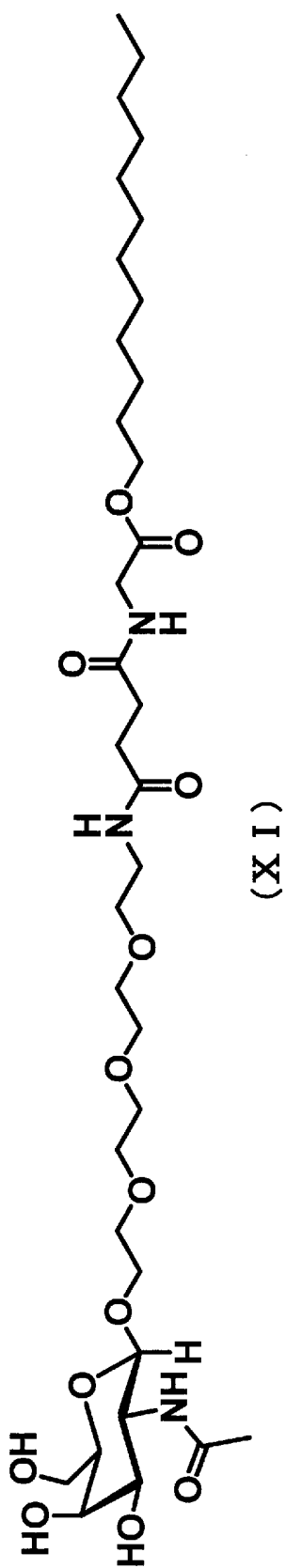
[図13]



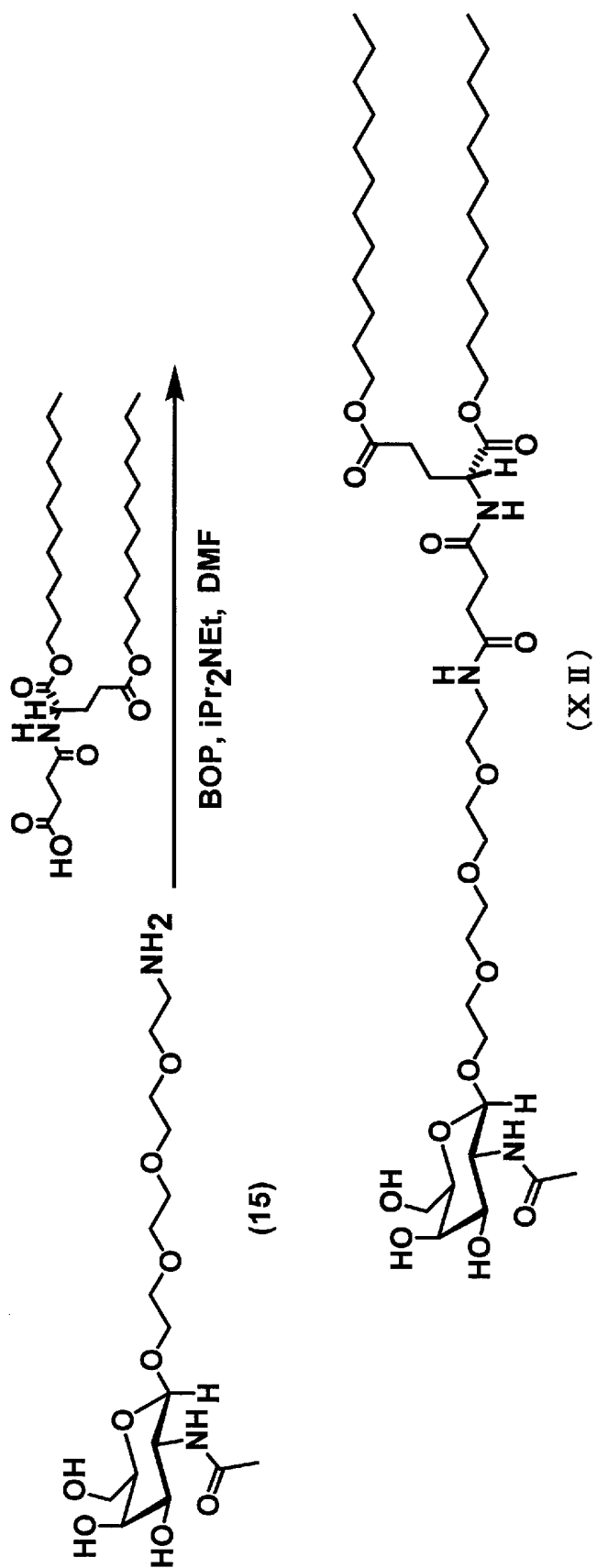
[図14]



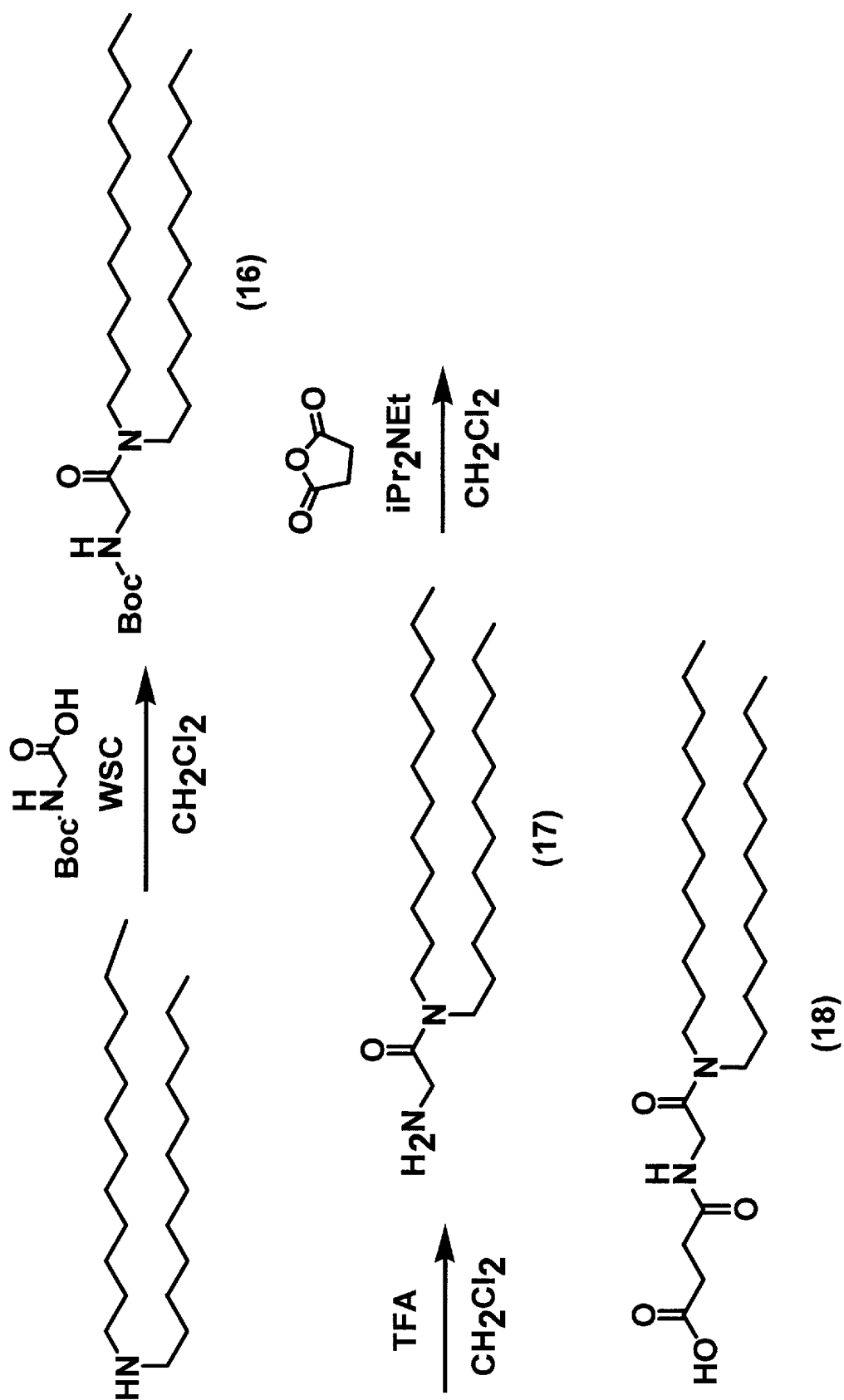
(15)



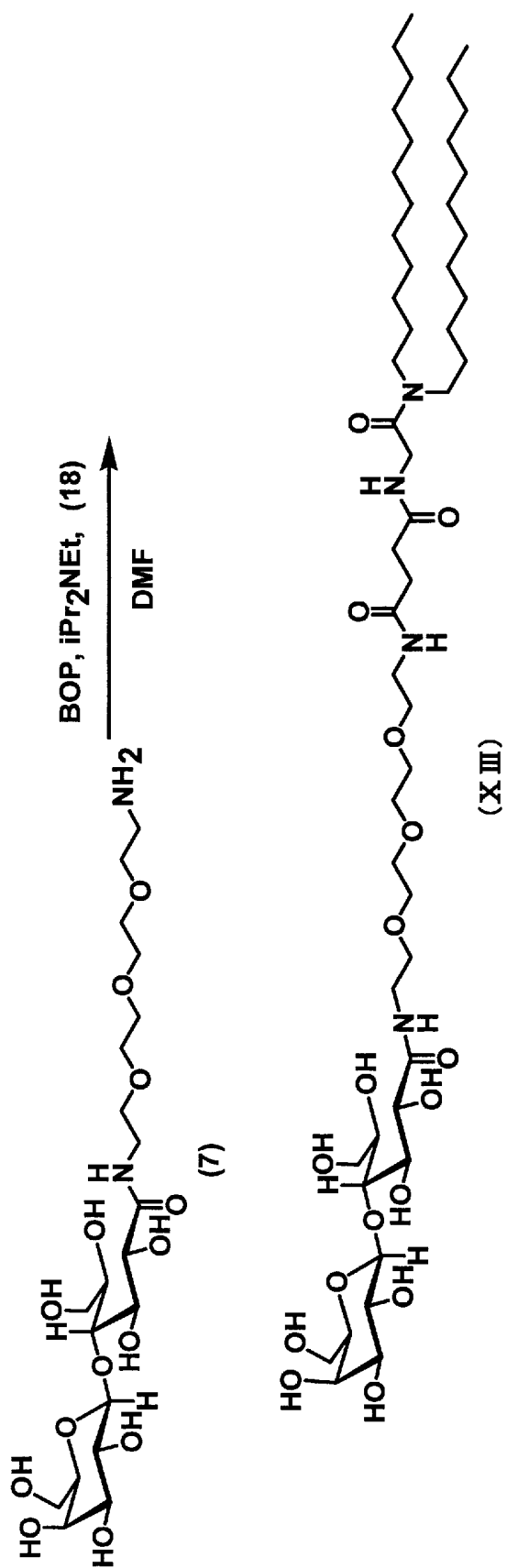
[図16]



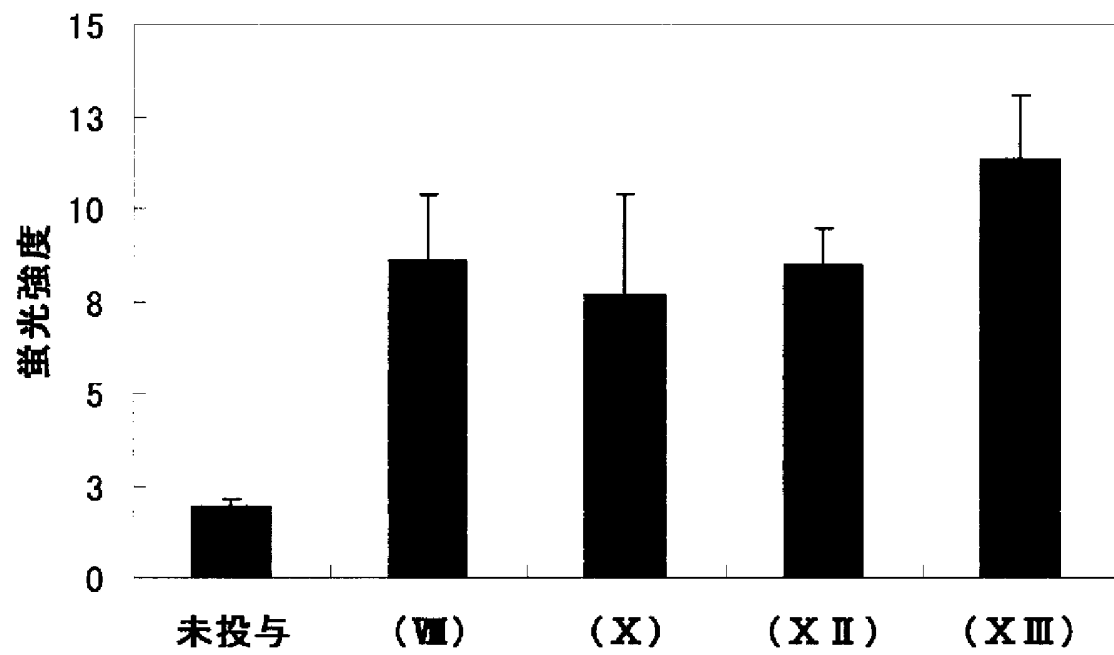
[図17]



[図18]



[図19]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016415

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K49/00 (2006.01), **A61K47/26** (2006.01), **A61K47/34** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K49/00 (2006.01), **A61K47/26** (2006.01), **A61K47/34** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAP (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN), JOIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/15831 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA CO), 27 February, 2003 (27.02.03), Full text; Claims; page 16, lines 8 to 10; examples 3 to 10 & EP 1416974 A1 & AU 2001/288274 A1 & KR 2004/30121 A & JP 2005-505532 A	1-21
X Y	JP 2003-327949 A (Japan Science and Technology Corp.), 19 November, 2003 (19.11.03), Full text; Claims; Par. Nos. [0003], [0004], [0035]; examples; Fig. 1 (Family: none)	1-21 1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 December, 2005 (14.12.05)

Date of mailing of the international search report
27 December, 2005 (27.12.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016415

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Shigeki KIYONAKA et al., "Module-ho o Mochiiru Tosa Yudotai no Gosei to sono Bunshi Shugo Cho Kozo", Hyomen, (2001), 39(5), pages 32 to 40, full text	1-21
Y	LUNDQUIST, JJ et al., "THE CLUSTER GLYCOSIDE EFFECT.", CHEM.REV., (2002), 102(2), pages 555 to 578, full text	1-21
X	JP 8-500700 A (Bio Quest Research, Ltd.),	22-27
Y	23 January, 1996 (23.01.96), Full text; Claims (particularly, Claims 1, 15 to 18), page 14, lines 1 to 16; page 33, lines 9 to 11, examples 3 to 9 & WO 93/26019 A1 & US 5389377 A & EP 645048 A1 & US 5441746 A & US 593586 A	22-27
X	JP 2004-511426 A (Mynhen Baioteku AG.),	22-27
Y	15 April, 2004 (15.04.04), Full text; Claims; Par. Nos. [0086], [0090]; example 9 & WO 01/82899 A2 & AU 2001/66272 A1 & US 2002/34537 A1 & EP 1278512 A2	22-27
X	JP 63-255237 A (Silica Gel GmbH Adsorptions-Technik, Apparatebau),	22-27
Y	21 October, 1988 (21.10.88), Full text; Claims; page 6, lower left column, lines 1 to 4; page 7, upper right column, line 8 to lower right column, line 16; examples 1 to 9 & EP 284549 A1 & DE 3709851 A1 & US 5160725 A	22-27
X	JP 10-512617 A (Bracco Research S.A.),	22-27
Y	02 December, 1998 (02.12.98), Full text; Claims; page 19, lines 10 to 15; example 17 & WO 97/16474 A1 & EP 800545 A1 & US 5910300 A	22-27
X	JP 2002-522514 A (Bracco Research S.A.),	22-27
Y	23 July, 2002 (23.07.02), Full text; Claims; examples & WO 00/9170 A1 & EP 1105162 A1 & US 2002/168321 A1	22-27
X	JP 7-503976 A (Bracco International B.V.),	22-27
Y	27 April, 1995 (27.04.95), Full text; Claims; examples 1, 2 & WO 94/4197 A1 & AU 9347054 B & EP 607401 A1 & US 5464696 A & US 5545395 A & US 5587199 A	22-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016415

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 63-233915 A (Bester Inc.), 29 September, 1988 (29.09.88), Full text; Claims; examples & EP 272091 A1 & AU 8782494 B & US 5320906 A	22-27 22-27
X Y	JP 62-204501 A (Kashima Oil Co., Ltd.), 09 September, 1987 (09.09.87), Full text; Claims; page 1, lower right column, 2nd line from the bottom; page 3, upper left column, line 11; examples (Family: none)	22-27 22-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016415

(1) (Scope of search)

Concerning the specifications in the formula (I) as set forth in claim 1, it is not clearly specified in the claim what chemical structures are possible as the following groups:

- (i) "a group containing -S-" represented by W;
- (ii) "a chain-type hydrophilic group" represented by Q; and
- (iii) "a hydrophobic or amphiphilic group" represented by An.

Thus, it does not appear that the characteristic chemical structure of "an amphiphilic compound" represented by the formula (I) as a whole is sufficiently specified in the description. The same applies to claims 2 to 21 which directly or indirectly depend on claim 1 and in which all of (i) to (iii) as described above are not clearly specified.

Although it is considered that the "amphiphilic compounds" respectively specified in claims 1 to 21 and claims 22 to 27 involve a very large number of compounds, only small part of these compounds are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning within PCT Article 5.

Such being the case, the search was mainly made on one of the compounds (VII) to (XIII) which are presented in the description (REFERENTIAL EXAMPLES 1 to 10 and FIGS. 1 to 18) as the amphiphilic compounds as specified in claims 1 to 21 and claims 22 to 27 together with the preparation methods therefor and which were employed in practice in the production of the medicinal preparations in one of EXAMPLES 1 to 22, TABLES 1 and 2 and FIG. 19.

(2)

- (1) claims 1 to 21 invention group 1
- (2) Claims 22 to 27 invention group 2

Based on the relationship between an independent claim and dependent claims, the inventions as claimed in claims of the present case can be divided into the two groups as described above. Since it is not specified that "the amphiphilic compound" in the invention group 2 is one that is represented by the formula (I) in the invention group 1, it appears that the matter common to these invention groups resides exclusively in being a medicinal preparation containing an amphiphilic compound. However, a great number of medicinal preparations containing amphiphilic compounds per se were known by a person skilled in the art on the priority date of the present case without citing prior art documents. Thus, this common matter of these invention groups cannot be considered a special technical feature making a contribution over prior art. Such being the case, it cannot be said that the invention groups 1 and 2 are so linked as to form a single general inventive concept. Therefore, it is highly likely that the present application does not basically comply with the requirement of unity of invention.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. **A61K49/00** (2006.01), **A61K47/26** (2006.01), **A61K47/34** (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. **A61K49/00** (2006.01), **A61K47/26** (2006.01), **A61K47/34** (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAP(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN), JOIS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/15831 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA CO) 2003.02.27 文献全体; CLAIMS、P.16 第 8-10 行、EXAMPLE3-10 & EP 1416974 A1 & AU 2001/288274 A1 & KR 2004/30121 A & JP 2005-505532 A	1-21
X	JP 2003-327949 A (科学技術振興事業団) 2003.11.19 文献全体; 特許請求の範囲、【0003】、【0004】、【0035】、実施例、図 1 (ファミリーなし)	1-21
Y		1-21

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 12. 2005

国際調査報告の発送日

27. 12. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元浩

4C

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	清中茂樹他 ‘モジュール法を用いる糖鎖誘導体の合成とその分子集合超構造’ 表面, (2001) 39(5) P.32-40 文献全体	1-21
Y	LUNDQUIST, JJ ET AL. ‘THE CLUSTER GLYCOSIDE EFFECT.’ CHEM. REV., (2002) 102(2) P.555-578 文献全体	1-21
X Y	JP 8-500700 A (バイオクエスト インコーポレイテッド) 1996.01.23 文献全体 ; 特許請求の範囲 (特に請求項 1,15-18) 、P.14 第 1-16 行、P.33 第 9-11 行、実施例 3-9 & WO 93/26019 A1 & US 5389377 A & EP 645048 A1 & US 5441746 A & US 593586 A	22-27 22-27
X Y	JP 2004-511426 A (ミュンヘン バイオテック アーゲー) 2004.04.15 文献全体 ; 特許請求の範囲、【0086】、【0090】、実施例 9 & WO 01/82899 A2 & AU 2001/66272 A1 & US 2002/34537 A1 & EP 1278512 A2	22-27 22-27
X Y	JP 63-255237 A (シカ・ゲル・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング・アドソルプチオンステヒニーク・アパラーテバウ) 1988.10.21 文献全体 ; 特許請求の範囲、P.6 左下欄第 1-4 行、P.7 右上欄第 8 行—右下欄第 16 行、例 1-9 & EP 284549 A1 & DE 3709851 A1 & US 5160725 A	22-27 22-27
X Y	JP 10-512617 A (ブラッコ・リサーチ・ソシエテ・アノニム) 1998.12.02 文献全体 ; 特許請求の範囲、P.19 第 10-15 行、実施例 17 & WO 97/16474 A1 & EP 800545 A1 & US 5910300 A	22-27 22-27
X Y	JP 2002-522514 A (ブラッコ・リサーチ・ソシエテ・アノニム) 2002.07.23 文献全体 ; 請求項 5、実施例 & WO 00/9170 A1 & EP 1105162 A1 & US 2002/168321 A1	22-27 22-27
X Y	JP 7-503976 A (ブラッコ インターナショナル ベスローテン フェンノートシャップ) 1995.04.27 文献全体 ; 特許請求の範囲、例 1,2 & WO 94/4197 A1 & AU 9347054 B & EP 607401 A1 & US 5464696 A & US 5545395 A & US 5587199 A	22-27 22-27

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 63-233915 A (ヘスター・インコーポレイテッド) 1988.09.29 文献全体 ; 特許請求の 範囲、実施例 & EP 272091 A1 & AU 8782494 B & US 5320906 A	22-27 22-27
X Y	JP 62-204501 A (鹿島石油株式会社) 1987.09.09 文献全体 ; 特許請求の範 囲、P.1 右下欄下から第 2 行、P.3 左上欄第 11 行、実施例 (ファミリ ーなし)	22-27 22-27

(1) (調査の範囲について)

請求の範囲1の式(I)に係る規定中、

- (i) Wの「-S-を含む基」
- (ii) Qの「鎖状親水性基」
- (iii) Anの「疎水性もしくは両親媒性の基」

として各々どのような化学構造の基をとり得るのか、請求の範囲中で明確に規定されていないので、全体として式(I)で表される「両親媒性化合物」の特徴的な化学構造が十分に特定して記載されているとはいえない。請求の範囲1を直接又は間接的に引用して規定されており、上記(i)-(iii)が全て明確にされていない他の請求の範囲2-21についても同様である。

そして、これら請求の範囲1-21、及び請求の範囲22-27に規定される各「両親媒性化合物」は、非常に多数の化合物を包含するものと認められるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において明細書中に十分な開示があるといえるのは、それら多数の化合物のうちのごく一部についてに過ぎない。

よって、主な調査は、請求の範囲1-21、22-27に規定される両親媒性化合物として、明細書の参考例1-10及び図1-18で具体的な調製法とともに記載され、かつ、実施例1-22、表1、2及び図19のいずれかにおいて医薬品製剤の調製に具体的に採用されている化合物である、化合物(VII)～(XIII)のいずれかのみ、について行った。

(2)

- (1) 請求の範囲1-21 … 発明群1
- (2) 請求の範囲22-27 … 発明群2

独立項-従属項関係から、請求の範囲の発明群は上のように発明群1、2に区分することができる。ここで、発明群2規定の「両親媒性化合物」が発明群1の式(I)規定のものである旨の特段の規定はないことから、両発明群間の共通事項は、両親媒性化合物を含有する医薬品製剤であるという点のみと認められるが、両親媒性化合物を含有する医薬品製剤自体は、先行技術文献を引くまでもなく本願優先日当時当業者にとり多数知られていたと認められることから、両発明群間の上記共通事項は、先行技術に対して貢献する特別な技術的特徴とはいえない。してみれば、発明群1、2は単一の一般的発明概念を形成するように関連しているとはいえないから、そもそもこの出願は発明の単一性に係る要件を満たしていない可能性が高い。