

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年3月20日(20.03.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/042142 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 33/26 (2006.01) C01G 49/06 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) A61N 1/40 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61N 2/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61N 5/02 (2006.01)
C01G 49/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/074350
- (22) 国際出願日: 2013年9月10日(10.09.2013)
- (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 2012-200836 2012年9月12日(12.09.2012) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人筑波大学 (UNIVERSITY OF TSUKUBA) [JP/JP]; 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 Ibaraki (JP).
- (72) 発明者: 小田 竜也 (ODA Tatsuya); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP). 長崎 幸夫 (NAGASAKI Yukio); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP). 浅井 佳 (ASAI Kei); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP). 喜多 英治 (KITA Eiji); 〒3058577 茨城

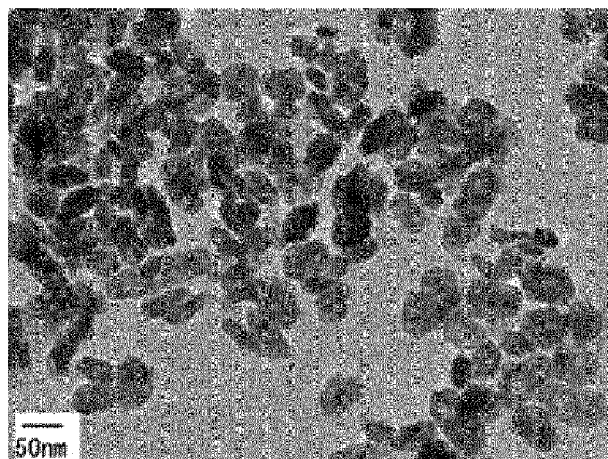
県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP). 柳原 英人 (YANAGIHARA Hideto); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP). 大河内 信弘 (OHKOHCHI Nobuhiro); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP). 岸本 幹雄 (KISHIMOTO Mikio); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 辻田 幸史, 外 (TSUJITA Takashi et al.); 〒1710033 東京都豊島区高田3-1-1-2 K Tビル4階 Tokyo (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

- (54) Title: SURFACE-MODIFIED IRON OXIDE PARTICLES FOR CANCER CAUTERIZATION
- (54) 発明の名称: 癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子



(57) Abstract: The problem of the present invention is to provide surface-modified ferromagnetic iron oxide particles that have excellent heat generation properties, excellent dispersion stability in a medium for injection, and that are suitable for electromagnetic induction cancer cauterization. As the solution to this problem, these surface-modified iron oxide particles for cancer cauterization are characterized in that a block copolymer, of polyethylene glycol and polystyrene having phosphorus acid groups in the side chains thereof, is bound to the surface of ferromagnetic iron oxide particles that have a tabular shape wherein the major axis is 20 to 200 nm and the ratio of the major axis to thickness is 1.5 to 30, and that have magnetic properties wherein the coercive force is 30 to 300 Oe, the saturation magnetization is 20 to 80 emu/g, and the squareness ratio of the magnetic hysteresis curve is 0.20 to 0.50.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2014/042142 A1



(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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明の課題は、優れた発熱特性を有するとともに注射用媒体に対する分散安定性に優れる電磁誘導癌焼灼治療に適した表面修飾強磁性酸化鉄粒子を提供することである。その解決手段として本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子は、長径が20~200nm、厚みに対する長径の比が1.5~30である板状の形状を有し、保磁力が30~3000e、飽和磁化が20~80emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比が0.20~0.50である磁気特性を有する強磁性酸化鉄粒子の表面に、ポリエチレングリコールと側鎖に垂リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体を結合させてなることを特徴とする。

明 細 書

発明の名称：癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子

技術分野

[0001] 本発明は、癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子に関する。より詳細には、優れた発熱特性を有するとともに注射用媒体に対する分散安定性に優れる電磁誘導癌焼灼治療に適した表面修飾強磁性酸化鉄粒子に関する。

背景技術

[0002] 癌細胞を殺傷するツールとして“熱”は最も確実なものであり、腫瘍を構成する蛋白質が不可逆的な熱変性を来す熱量（例えば50℃以上×10分）を腫瘍に加えると癌結節が消滅することは古くから知られている事実である。実臨床においては、直接病巣に針電極を穿刺してラジオ波等の熱で癌を焼灼する治療等が普及している。しかしながら、病巣の全域を高熱にできずに焼け残りが生じてしまい治療が不成功に終わることも多い。さらに多くの難治性癌や進行癌においては、数十μm～数cmの大小さまざまな癌病巣が無数に存在しており、各々の癌病巣に直接針電極を穿刺して加熱することは現実的には不可能であるため、どのような癌でも穿刺焼灼治療の対象になるわけではない。

癌細胞に磁性粒子を集積させた上で体外から交流磁場（電磁波）を照射し、誘導加熱することによって癌細胞を殺傷する治療法の概念は20年以上も前から提唱されてきた。この治療法が臨床的に成り立つ為には、例えば直径1cmの腫瘍を焼灼治療する場合、1W/g腫瘍以上の熱量を加える必要があるが、その熱量は磁性粒子の発熱量と粒子の腫瘍集積量の積によって規定される。現在のところ癌細胞に集積させることができる磁性粒子は1～2mg/g腫瘍が技術的な限界であると考えられている為、500W/g磁性粒子以上、望ましくは1000W/g磁性粒子以上の発熱量を持つ磁性粒子の開発が、穿刺焼灼治療では対処できない難治性癌や進行癌を治療する上での課題となっている。

これまで電磁誘導癌焼灼治療の研究において用いられてきた磁性粒子は主にデキストランマグネタイトであった。核磁気共鳴画像法（MRI）においてヒトに注射して増感効果を得る為の増感剤がこのデキストランマグネタイトであり、商品名レゾビストとして既に上市されている。デキストランマグネタイトは注射用媒体に対して優れた分散安定性を有することから安全にヒトに投与できるが、この磁性粒子は粒子径が10nm以下のナノ粒子であって、磁性特性としては超常磁性体に分類されるため、磁気ヒステリシス損失を利用した効率的な発熱は期待できず、総合的な発熱量は120kHz-4800eの磁場照射において32W/g磁性粒子に留まる。従って、デキストランマグネタイトは本質的に発熱効率が低いことから、電磁誘導癌焼灼治療における磁性粒子としての実用化には至っていないのが現状である。

[0003] 以上の点に鑑み、近年、強磁性酸化鉄粒子を体内に導入して癌細胞に集積させ、外部から交流磁界を印加して磁気ヒステリシス損失により発熱させることで癌を焼灼する方法の研究が進められている（例えば特許文献1）。この強磁性酸化鉄粒子を用いる方法は、比較的低い周波数で高効率の発熱が可能である点において優れており、500W/g磁性粒子以上の発熱量の達成が可能と考えられることから電磁誘導癌焼灼治療における磁性粒子としての実用化が期待されている。しかしながら、現在のところ必ずしも満足できる発熱効率が達成できているわけではなく、発熱効率の向上を図るための研究が精力的に行われている。さらに電磁誘導癌焼灼治療のためにこの強磁性酸化鉄粒子を用いる上での本質的な問題として、注射用媒体に分散させると凝集沈降しやすいため、分散安定性に優れた分散体を得ることが困難である点が挙げられる。これは超常磁性粒子と異なり、強磁性粒子そのものが磁石としての性質を有していることから、媒体中において粒子間で強い磁気凝集力が働くためである。

[0004] 電磁誘導癌焼灼治療に磁性粒子として強磁性酸化鉄粒子を用いるための第1の課題、即ち、強磁性酸化鉄粒子の発熱効率の向上を達成できる方法としては、例えば、磁気ヒステリシス損失を大きくするために磁気ヒステリシス

曲線の保磁力や角型比（飽和磁化に対する残留磁化の比）を大きくする方法が考えられる。しかしながら、保磁力を大きくする方法ではヒステリシス曲線の面積は大きくなるが、大きな保磁力に応じた高い印加磁界が必要になるため、装置が大掛かりで高価になるといったことから実用的でない。一方、角型比を大きくする方法は、大掛かりで高価な装置を必要としないため実用的な方法であると言える。しかしながら、これまでに提案されている強磁性酸化鉄粒子は球状や楕円状の形状を有するため、磁気ヒステリシス曲線の角型比を大きくするためにはコバルトなどの異種元素を添加する必要があった。このような異種元素を添加する方法では、通常角型比が大きくなるとともに保磁力も大きくなってしまふ。従って、保磁力を大きくすることなく角型比のみを大きくすることが求められるが、これまでこれを実現できる材料や方法は存在せず、そのため発熱効率の向上にも限界があった。そこで本発明者らは、磁気ヒステリシス曲線の角型比を大きくすることによって磁気ヒステリシス損失を大きくすることで優れた発熱特性を有する癌焼灼治療用強磁性酸化鉄粒子を提供することを目的として研究を進め、3価の鉄化合物を出発物質としてゲータイト（ $\alpha\text{-FeOOH}$ ）を経由して製造した板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子が上記の要求を満たす優れたものであることを非特許文献1において報告している。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2010-89991号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：M. Kishimotoら、Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 324 (2012) 1285-1289

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 非特許文献1において本発明者らが報告した板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子は、電磁誘導癌焼灼治療に適した優れた発熱特性を有するので、電磁誘導癌焼灼治療に強磁性酸化鉄粒子を用いるための第1の課題は解決できたと本発明者らは考えている。しかしながら、この粒子は、電磁誘導癌焼灼治療に強磁性酸化鉄粒子を用いるための第2の課題である注射用媒体に対する分散安定性については粒子間で働く磁気凝集力に打ち勝つことができないので、その解決が必要である。この課題を解決する方法としては、各種の有機物質や無機物質からなる表面修飾剤を用いて粒子の表面修飾を行うことにより、粒子の表面に立体障害を形成することで媒体中において粒子間で働く磁気凝集力を阻止する方法が知られている。そこで本発明者らは、表面修飾剤としてシランカップリング剤を用いて粒子の表面修飾を試みたが、シランカップリング剤を用いて粒子の表面修飾を行っても、結合力が弱かったり結合量が少なかったりすることで粒子間に働く磁気凝集力を十分に阻止できるに足る立体障害を得ることができず、結果として満足な分散安定性を得ることができなかつたことから、粒子に対するより優れた表面修飾方法が必要であった。加えて注射用媒体が例えば+電荷をもったナトリウムイオンと-電荷をもった塩素イオンを含有する生理食塩水などの場合、これらのイオンが粒子の表面に付着して粒子同士の凝集を促進させてしまう。従って、電荷を持った媒体に対する優れた分散安定性をこの粒子に付与するためには、粒子間で働く磁気凝集力とともに電荷による凝集力を阻止できる表面修飾方法が必要である。

そこで本発明は、優れた発熱特性を有するとともに注射用媒体に対する分散安定性に優れる電磁誘導癌焼灼治療に適した表面修飾強磁性酸化鉄粒子を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記の点に鑑みて鋭意研究を重ねた結果、非特許文献1において本発明者らが報告した板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の表面に表面修飾剤としてポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリ

スチレンのブロック共重合体を結合させると、板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の優れた発熱特性を維持しつつ、この粒子に注射用媒体に対する優れた分散安定性を付与できることを見出した。

[0009] 上記の知見に基づいてなされた本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子は、請求項1記載の通り、長径が20～200nm、厚みに対する長径の比が1.5～30である板状の形状を有し、保磁力が30～3000e、飽和磁化が20～80emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比が0.20～0.50である磁気特性を有する強磁性酸化鉄粒子の表面に、ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体を結合させてなることを特徴とする。

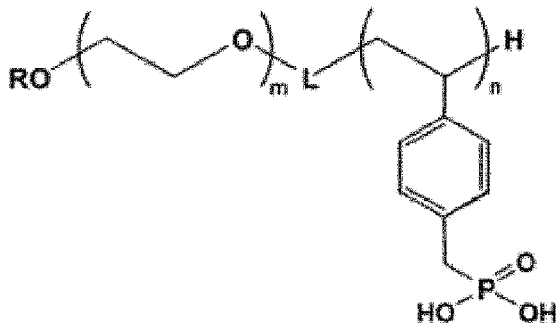
また、請求項2記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子は、請求項1記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子において、酸化鉄がマグネタイト、ガンマ酸化鉄、マグネタイトとガンマ酸化鉄の中間状態の酸化鉄のいずれかであることを特徴とする。

また、請求項3記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子は、請求項1記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子において、強磁性酸化鉄粒子のBET比表面積が30m²/g以上であることを特徴とする。

また、請求項4記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子は、請求項1記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子において、ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体が下記の一般式(1)で表されるポリエチレングリコール-*b*-ポリ(4-ビニルベンジルホスホネート)であることを特徴とする。

[0010]

[化1]



(1)

[0011] (式中、Rは置換基を有していてもよいアルキル基、Lは $-(CH_2)_1S-$ 、 $-CO(CH_2)_1S-$ 、 $-COO(CH_2)_1S-$ 、 $-COC(CH_3)_2-$ からなる群より選ばれる連結基、lは1～5の整数、mは5～500の整数、nは2～30の整数である)

また、請求項5記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子は、請求項1記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子において、ブロック共重合体の数平均分子量が1000～30000であることを特徴とする。

また、本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子の製造方法は、請求項6記載の通り、長径が20～200nm、厚みに対する長径の比が1.5～30である板状の形状を有し、保磁力が30～3000e、飽和磁化が20～80emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比が0.20～0.50である磁気特性を有する強磁性酸化鉄粒子を分散媒としての水および/または親水性溶媒に分散させた分散液に、ポリエチレングリコールと側鎖に垂リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体を溶解し、強磁性酸化鉄粒子の表面にブロック共重合体を結合させることを特徴とする。

また、請求項7記載の製造方法は、請求項6記載の製造方法において、強磁性酸化鉄粒子の表面へのブロック共重合体の結合を30～60℃の温度範囲で行うことを特徴とする。

また、請求項8記載の製造方法は、請求項6記載の製造方法において、強磁性酸化鉄粒子が、3価の鉄化合物の水溶液にアルカリとアミン化合物を混

合することで得られる沈殿物を水熱反応に付することによってゲータイト粒子を得た後、ゲータイトを酸化鉄に変換して製造されたものであることを特徴とする。

また、請求項 9 記載の製造方法は、請求項 8 記載の製造方法において、アミン化合物がアルコールアミンであることを特徴とする。

また、本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子分散組成物は、請求項 10 記載の通り、長径が 20～200 nm、厚みに対する長径の比が 1.5～3.0 である板状の形状を有し、保磁力が 30～3000 e、飽和磁化が 20～80 emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比が 0.20～0.50 である磁気特性を有する強磁性酸化鉄粒子の表面に、ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体を結合させてなる癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子を注射用媒体に分散させてなることを特徴とする。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、優れた発熱特性を有するとともに注射用媒体に対する分散安定性に優れる電磁誘導癌焼灼治療に適した表面修飾強磁性酸化鉄粒子を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]実施例 1 の<A>の工程 A-1 で得た板状の形状を有するゲータイト粒子の TEM 写真である。

[図2]同、<A>の工程 A-4 で得た板状の形状を有するガンマ酸化鉄粒子の TEM 写真である。

[図3]同、<A>の工程 A-4 で得た板状の形状を有するガンマ酸化鉄粒子の発熱特性を示すグラフである。

[図4]実施例 2 で得た板状の形状を有するゲータイト粒子の TEM 写真である。

[図5]同、板状の形状を有するガンマ酸化鉄粒子の TEM 写真である。

発明を実施するための形態

- [0014] 本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子は、長径が20～200nm、厚みに対する長径の比が1.5～30である板状の形状を有し、保磁力が30～3000e、飽和磁化が20～80emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比が0.20～0.50である磁気特性を有する強磁性酸化鉄粒子の表面に、ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体を結合させてなることを特徴とするものである。
- [0015] まず、長径が20～200nm、厚みに対する長径の比が1.5～30である板状の形状を有し、保磁力が30～3000e、飽和磁化が20～80emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比が0.20～0.50である磁気特性を有する強磁性酸化鉄粒子について説明する。この板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子は、非特許文献1から公知のものである。
- [0016] 酸化鉄の種類は、癌焼灼治療に用いることができる強磁性酸化鉄であれば特段限定されるものではなく、例えば、マグネタイト (Fe_3O_4)、ガンマ酸化鉄 ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)、マグネタイトとガンマ酸化鉄の中間状態の酸化鉄などが挙げられる。
- [0017] この強磁性酸化鉄粒子は、3価の鉄化合物の水溶液にアルカリとアミン化合物を混合することで得られる沈殿物を水熱反応に付することによってゲータイト粒子を得た後、ゲータイトを酸化鉄に変換することで製造することができる。この製造方法は、塩化第二鉄や硫酸第二鉄や硝酸第二鉄などの3価の鉄化合物の水溶液にアルカリとアミン化合物を混合して得られる沈殿物（鉄水酸化物を含む）を水熱反応に付すと、板状の形状を有するゲータイト粒子が得られるという本発明者らによって見出された知見に基づく。ここでアルカリとしては例えば水酸化ナトリウムや水酸化カリウムやアンモニアなどが挙げられるが、水酸化ナトリウムを好適に用いることができる。アミン化合物（その意味するところは分子内にアミノ基を有する化合物である）としては例えばエタノールアミンやN-メチルエタノールアミンなどの炭素数が2～10のアルコールアミンが挙げられる。3価の鉄化合物を全て鉄水酸化物に変換するためにはアルカリは鉄の少なくとも3倍量必要である（モル比

）。従って、3価の鉄化合物とアルカリの混合比は例えば1：3～1：15が望ましい（モル比）。また、アルカリとアミン化合物の混合比は例えば1：1～1：5が望ましい（重量比）。3価の鉄化合物の水溶液へのアルカリとアミン化合物の混合は、例えば3価の鉄化合物の水溶液をアルカリとアミン化合物を溶解させた水溶液に攪拌しながら混合することで行えばよい。混合に際しての両水溶液の温度はゲータイト粒子の大きさ、ひいては強磁性酸化鉄粒子の大きさに影響を与える。例えば両水溶液の温度が $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ の場合、長径が $20\sim 200\text{nm}$ で厚みに対する長径の比が $1.5\sim 30$ である板状の形状を有するゲータイト粒子、ひいては強磁性酸化鉄粒子を得ることができる。短径に対する長径の比は例えば $1\sim 10$ であり、温度が低いほど長径が小さな粒子が得られる。

[0018] 3価の鉄化合物の水溶液にアルカリとアミン化合物を混合することで得られる沈殿物の水熱反応は、例えば沈殿物をオートクレーブなどの耐圧容器に仕込んで $110\sim 220^{\circ}\text{C}$ で $1\sim 5$ 時間行えばよい。水熱反応の温度が低すぎると粒子が板状の形状に成長しにくくなる一方、高すぎると成長しすぎて所定の大きさの粒子が得にくくなる。なお、3価の鉄化合物の水溶液にアルカリとアミン化合物を混合することで得られる沈殿物は、沈殿物を得た後、沈殿物を含む懸濁液を室温環境（例えば $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ ）で半日～2日程度存置することにより熟成させてから水熱反応を行うことで、所定の大きさの板状の形状を有するゲータイト粒子が得やすくなる。

[0019] ゲータイトの酸化鉄への変換は自体公知の方法に従って行うことができる。例えば、ゲータイトを空気中において $400\sim 700^{\circ}\text{C}$ で30分間～5時間加熱酸化してから水素ガス中において $300\sim 450^{\circ}\text{C}$ で10分間～3時間加熱還元することで、ヘマタイト（ $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ）を経由してマグネタイトに変換することができる。また、マグネタイトを空気中において $200\sim 300^{\circ}\text{C}$ で $1\sim 30$ 分間加熱酸化することでガンマ酸化鉄に変換することができる。加熱酸化の温度条件を例えば 200°C よりも低くすればマグネタイトとガンマ酸化鉄の中間状態の酸化鉄を得ることができる。なお、ゲータイ

トを酸化鉄に変換するための加熱処理によって粒子の板状の形状が変形することを防ぐため、予め粒子を SiO_2 被膜などで表面被覆しておくことが望ましい。

[0020] こうして製造された強磁性酸化鉄粒子は、長径が $20\sim 200\text{nm}$ 、厚みに対する長径の比が $1.5\sim 30$ である板状の形状を有し、保磁力が $30\sim 3000\text{e}$ 、飽和磁化が $20\sim 80\text{emu/g}$ 、磁気ヒステリシス曲線の角型比が $0.20\sim 0.50$ である磁気特性を有する。この板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒の保磁力は、形状磁気異方性に基いている。従って、これまでに提案されている球状や楕円状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子や、コバルトなどの異種元素を添加することで結晶磁気異方性に基いて保磁力を増加させた強磁性酸化鉄粒子に比較して磁気ヒステリシス曲線の角型比が大きいことから、磁気ヒステリシス損失が大きいので、優れた発熱効率を示す。加えて、粒子の形状が板状であることは、体内に導入して癌腫瘍に集積させた時に、球状や楕円状の形状を有する粒子に比較して癌腫瘍との接触面積を大きくするので、焼灼効率が優れる。従って、その優れた発熱効率と相俟って、癌焼灼治療においてよりいっそうの治療効果が期待できる。

[0021] なお、この強磁性酸化鉄粒子の磁気特性を補完や増強させるために、異種元素（コバルト、白金、マグネシウム、亜鉛、ニッケル、チタンなど）を強磁性酸化鉄粒子に添加してもよい。例えば鉄に対して $0.5\sim 5$ 原子%のマグネシウムを添加することで磁気ヒステリシス曲線の立ち上がりをシャープにすることが可能であり、その結果、交流磁界に対して磁化しやすくなり、ヒステリシス曲線の面積が増加することで発熱効率をより高めることができる。なお、異種元素の添加量は鉄に対して $0.1\sim 5.0$ 原子%とすることが望ましい。添加量が少なすぎると目的とする効果が得られにくくなる一方、多すぎるとゲータイト粒子を得る際に粒子が板状の形状に成長しにくくなる。

[0022] この強磁性酸化鉄粒子の BET 比表面積は $30\text{m}^2/\text{g}$ 以上であることが望ましい。 BET 比表面積が $30\text{m}^2/\text{g}$ 以上であることで、ポリエチレングリ

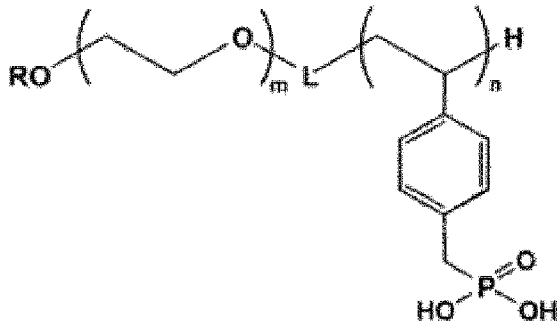
コールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体に対する十分な結合ポイントを粒子がその表面に有し、このブロック共重合体を強固かつ豊富に結合させることができる。この強磁性酸化鉄粒子のBET比表面積が $30\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であることができるのは、この粒子が板状の形状を有していることとともに、粒子の表面にゲータイト粒子の脱水反応によって形成された多数の孔（大きさは概ね 10 nm 以下）および／または凹凸を有しているためであると考えられる。BET比表面積の上限は特段限定されるものではないが、 $150\text{ m}^2/\text{g}$ であることが望ましい。BET比表面積が $150\text{ m}^2/\text{g}$ を超えると磁気特性が低下することで発熱特性が低下する恐れがある。

[0023] 次に、板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の表面に結合させるポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体について説明する。

[0024] このブロック共重合体は、構造的にポリエチレングリコール部分と側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレン部分に大別されるが、ポリスチレン部分に存在する少なくとも1つの亜リン酸基によって強固なFe-O-P結合を介して強磁性酸化鉄粒子の表面に結合することができる。そしてこうして粒子の表面に結合したブロック共重合体のポリエチレングリコール部分によって粒子の表面に粒子間に働く磁気凝集力を十分に阻止できるに足る立体障害が形成される。また、このブロック共重合体は分子中に電荷を持たないので粒子の表面へのイオンの付着が抑制されるため、電荷による凝集力も阻止できることから、結果として注射用媒体との優れた親和性を持つことができる。また、このブロック共重合体は、生体内において強磁性酸化鉄粒子が各種の生体成分と直接的に接触したり、粒子の表面に生体成分が吸着したりすることを阻止することに加え、その優れた生体適合性によって粒子が肝臓で異物として捕捉されることによる粒子の癌細胞への集積性の低下の回避に貢献する。しかも、このブロック共重合体を表面に結合することで強磁性酸化鉄粒子の磁気特性や発熱特性が損なわれることはない。

[0025] ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体の具体例としては、下記の一般式(1)で表されるポリエチレングリコール-*b*-ポリ(4-ビニルベンジルホスホネート) (以下「PEG-*b*-PVBP」と略称)が挙げられる。

[0026] [化2]



(1)

[0027] (式中、Rは置換基を有していてもよいアルキル基、Lは $-(CH_2)_1S-$ 、 $-CO(CH_2)_1S-$ 、 $-COO(CH_2)_1S-$ 、 $-COC(CH_3)_2-$ からなる群より選ばれる連結基、lは1~5の整数、mは5~500の整数、nは2~30の整数である)

[0028] ここで、置換基を有していてもよいアルキル基におけるアルキル基は、例えば炭素数が1~12の直鎖または分岐鎖のアルキル基であり、その具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、ドデシル基などが挙げられる。アルキル基が有していてもよい置換基としては、低級アルコキシ基や R^1R^2CH- 基などが挙げられる。低級アルコキシ基は、例えば炭素数が1~4の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基であり、その具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基などが挙げられる。 R^1R^2CH- 基における R^1 と R^2 は、各々が独立して低級アルコキシ基(その意味するところは前述の通り)であるか、 R^1 と

R^2 が一緒になって $-O(CH_2)_2O-$ 、 $-O(CH_2)_3O-$ もしくは $-O(CH_2)_4O-$ である。

[0029] 上記の一般式(1)で表されるPEG-b-PVBPは、例えば超常磁性酸化鉄粒子の表面修飾剤として公知のものであり、K. Ujii eら、*Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 88, 771-778 (2011)には、PEG-b-PVBPを用いて表面修飾された超常磁性酸化鉄粒子はMRI増感剤として使用できることが記載されている。しかしながら、PEG-b-PVBPを用いて強磁性酸化鉄粒子の表面修飾を行った報告は存在しない。

[0030] PEG-b-PVBPは、Ujii eらの論文に記載の方法に従って、ポリエチレングリコールに対してポリクロロメチルスチレンのブロック重合を行ってポリエチレングリコール-b-ポリクロロメチルスチレンを得た後、クロロ基をホスホネート基に変換することで調製することができる。PEG-b-PVBPの数平均分子量は1000~30000であることが望ましい。数平均分子量が1000を下回ると分子中のホスホネート基が少ないことで強磁性酸化鉄粒子の表面に強固かつ豊富に結合させることができないといった問題が生じる恐れがある一方、30000を超えると1つの分子によって粒子の表面に形成される立体障害が大きくなりすぎて分子の結合数が少なくなるといった問題が生じる恐れがある。

[0031] 板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の表面にPEG-b-PVBPを結合させる方法としては、粒子を分散媒としての水および/または親水性溶媒に分散させた分散液にPEG-b-PVBPを溶解することで行う方法が挙げられる。PEG-b-PVBPを表面に結合させた超常磁性酸化鉄粒子が記載されているUjii eらの論文では、塩化第一鉄と塩化第二鉄の水溶液にPEG-b-PVBPを溶解した後、アンモニアを加えることにより、粒子の生成とその表面へのPEG-b-PVBPの結合を同時に行っているが、この方法は板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の表面にPEG-b-PVBPを結合させる方法として採用することはできない。前述の通り、この

粒子を得るためには100℃以上での水熱反応や加熱処理を行う必要があるため、その段階でPEG-b-PVBPが高温に晒されて変性や分解してしまうからである。

[0032] 板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の分散に用いることができる親水性溶媒としては、メタノールやエタノールなどのアルコール、アセトン、アセトニトリルなどが挙げられる。粒子を水および／または親水性溶媒に分散させた分散液へのPEG-b-PVBPの溶解量は、粒子量に対して0.1～10倍程度が望ましい（重量比）。PEG-b-PVBPの溶解量が少なすぎると粒子の表面にPEG-b-PVBPを豊富に結合させることができない恐れがある一方、溶解量が多すぎると分散液中のPEG-b-PVBP量が多すぎて粒子とPEG-b-PVBPの結合がかえって進行しにくくなる恐れがある。粒子の表面へのPEG-b-PVBPの結合は30～60℃の温度範囲で1～5日間行うことが望ましい。温度が低すぎると粒子とPEG-b-PVBPの結合が円滑に進行しにくくなる恐れがある一方、温度が高すぎるとPEG-b-PVBPが変性や分解してしまう恐れがある。なお、板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子とPEG-b-PVBPの結合が円滑に進行することを期待して、表面修飾剤であるシランカップリング剤を粒子の表面に予め結合させておいたり、粒子を水および／または親水性溶媒に分散させた分散液に各種の分散剤、例えば、ポリカルボン酸系分散剤、ポリエチレングリコール系分散剤、ナフタレンスルホン酸ホルマリン縮合系分散剤、アルキルスルホン酸系分散剤、四級アンモニウム系分散剤、高級アルコールアルキレンオキサイド系分散剤、ポリリン酸系分散剤などを添加したりしてもよい（シランカップリング剤を分散剤として用いてもよい）。

[0033] 板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の表面にPEG-b-PVBPを結合させた後、沈殿物が存在する場合には沈殿物を除去し、さらに分散媒を除去すれば、板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の優れた発熱特性を維持しつつ、注射用媒体に対する優れた分散安定性を有する粉末状の本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子を得ることができる。こうして得られた本発明

の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子は、標的とする癌細胞に集積させるべく、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水などの注射用媒体に例えば0.01～10wt%の濃度で分散させることで本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子分散組成物として提供され、必要に応じてこれを注射用媒体でさらに希釈した上でヒトやその他の哺乳動物に静脈内投与される。しかしながら、本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子分散組成物の投与形態は静脈内投与に限定されるわけではなく、病巣に直接注射（局所投与）する形態であってもよい。こうして癌細胞に集積させた強磁性酸化鉄粒子に対する外部からの交流磁界の印加は、例えば、周波数が10～200kHz、最大印加磁界が100～10000eの条件で1回あたり1～60分間行えばよい。なお、本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子を注射用媒体に分散させる際、必要に応じて自体公知の等張化剤や安定剤などの添加剤を添加してもよい。また、本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子を注射用媒体に分散させる際、ポリエチレングリコールなどの多価アルコールを粒子に対して例えば10～1000重量%の割合で添加することで、粒子の注射用媒体への分散性をより高めることができる。

実施例

[0034] 以下、本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明は以下の記載に限定して解釈されるものではない。

[0035] 実施例1：本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子（その1）

<A>板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の製造

（工程A-1）

30gの塩化第二鉄を450gの水に溶解した。また、45gの水酸化ナトリウムと90gのエタノールアミンを900gの水に溶解した。塩化第二鉄の水溶液は冷凍庫で-2.1℃に、水酸化ナトリウムとエタノールアミンの水溶液は冷凍庫で-5.4℃に冷却した。いずれの水溶液も多量のイオンが溶解しているので氷点が低いため、0℃以下で凍らない温度まで冷却した。次に、室温環境で後者の水溶液を攪拌しながらそこに前者の水溶液を滴下

した後、30分間攪拌を続けることで、鉄水酸化物を含む沈殿物を得た。滴下混合直後の懸濁液の温度は -2.8°C で、30分間混合後の懸濁液の温度は 1.8°C であった。前述の通り、最終的に得られる板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の大きさは、両水溶液の混合に際しての温度によりほぼ決まり、この温度が低いほど粒子の大きさは小さくなる。次に、この沈殿物を室温環境で1日間放置して熟成させた後、沈殿物を分取し、オートクレーブに仕込んで 130°C で2時間水熱反応に付すことでゲータイト粒子を得た（ゲータイトであることはX線回折での構造解析により確認）。得られたゲータイト粒子の透過型電子顕微鏡（TEM）写真を図1に示す。この方法によって得られたゲータイト粒子は平均長径が約 50nm で平均短径が約 25nm であり、短径に対する長径の比は約2であった。また、走査電子顕微鏡（SEM）による観察により、この粒子は厚みが約 5nm の板状の形状を有していることが確認できた（厚みに対する長径の比は約10）。

[0036]（工程A-2）

工程A-1で得たゲータイト粒子を純水で洗浄してナトリウムイオンやエタノールアミンを除去した後、乾燥させることなく純水に懸濁し、この懸濁液にケイ酸ナトリウムをゲータイト粒子に対して SiO_2 に換算して重量比で10%になるように溶解した。ケイ酸ナトリウムを溶解した後の懸濁液はケイ酸ナトリウムが強アルカリ性のためpHは約10であった。このケイ酸ナトリウムを溶解した懸濁液を攪拌しながら希塩酸を加えてpHが7~8の範囲になるように中和し、さらに3時間攪拌を続けることで、ゲータイト粒子を SiO_2 被膜で表面被覆した。

[0037]（工程A-3）

工程A-2で得た SiO_2 被膜で表面被覆したゲータイト粒子を純水で洗浄してから乾燥させた後、空気中において 500°C で1時間加熱酸化することでゲータイト粒子をヘマタイト粒子に変換した。次に、このヘマタイト粒子を水素ガス中において 380°C で1時間加熱還元することにより、ヘマタイト粒子をマグネタイト粒子に変換した（マグネタイトであることはX線回折

での構造解析により確認)。

[0038] (工程 A-4)

工程 A-3 で得たマグネタイト粒子を空気中において 250°C で 10 分間加熱酸化することにより、マグネタイト粒子をガンマ酸化鉄粒子に変換した (ガンマ酸化鉄であることは X 線回折での構造解析により確認)。得られたガンマ酸化鉄粒子の TEM 写真を図 2 に示す。この方法によって得られたガンマ酸化鉄粒子は平均長径が約 43 nm で平均短径が約 20 nm であり、短径に対する長径の比は約 2 であった。また、SEM による観察により、この粒子は厚みが約 5 nm の板状の形状を有していることが確認できた (厚みに対する長径の比は約 8)。窒素吸着法で測定したこのガンマ酸化鉄粒子の BET 比表面積は 65 m²/g であった。このガンマ酸化鉄粒子がこうした大きな BET 比表面積を有するのは、この粒子が板状の形状を有していることとともに、図 2 から明らかなように、粒子の表面にゲータイト粒子の脱水反応によって形成された多数の孔 (大きさは概ね 10 nm 以下) や凹凸を有しているためであると考えられた。

[0039] 板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の磁気特性と発熱特性

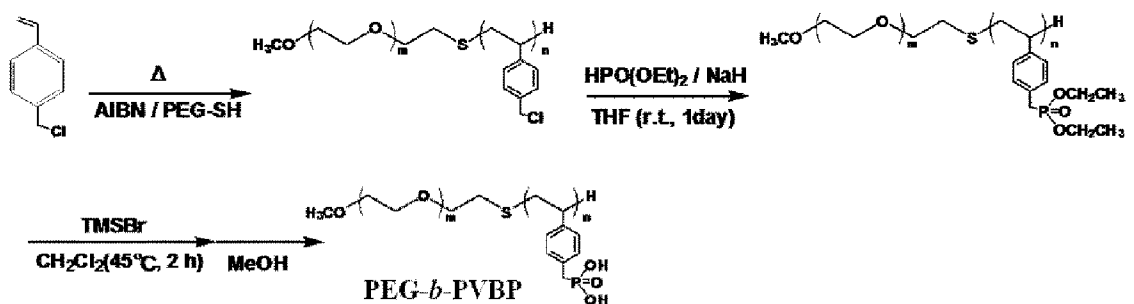
<A>で製造した板状の形状を有するガンマ酸化鉄粒子の保磁力は 1550 e、飽和磁化は 48.6 emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比は 0.38 であった (DMS 社製の試料振動型磁力計を用いて最大印加磁界 13000 e で測定)。E. Kita らの方法 (J. Phys. D. 43 (2010) 474011) に従って、純水への粒子分散濃度: 3.6 重量%、周波数: 117 kHz、最大印加磁界: 6400 e の条件でこのガンマ酸化鉄粒子の発熱特性を調べた結果を図 3 に示す。図 3 から明らかなように、このガンマ酸化鉄粒子は優れた発熱特性を有し、最大損失電力 (SLP: specific loss power、E. Kita ら、J. Appl. Phys. 107, 09B321 (2010)) は 870 W/g であった。なお、従来例としての、コバルトを 2 原子%程度添加した直径が約 20 nm の球状の形状を有するマグネタイト粒子 (特許文献 1 に記載の方法に従って製

造)の保磁力は約1500e、飽和磁化は約78emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比は約0.23であり、上記と同じ条件での最大損失電力は200~300W/gであった。以上の結果から、<A>で製造したガンマ酸化鉄粒子と従来例としてのコバルト添加マグネタイト粒子は、いずれもスピネル結晶構造を有する強磁性酸化鉄粒子でありながら、形状の相違による磁気特性の相違が認められ、この相違が発熱効率の相違として現れ、強磁性酸化鉄粒子が板状の形状を有することの利点を確認できた。また、<A>で製造したガンマ酸化鉄粒子の表面に存在する多数の孔や凹凸は、ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体に対する十分な結合ポイントの提供に寄与し、このブロック共重合体を強固かつ豊富に結合させることができると考えられた。

[0040] <C>ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体の製造

Ujiieらの論文に記載の方法に従って、ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体としてPEG-b-PVBPを以下の工程によって製造した。

[0041] [化3]



[0042] (工程C-1)

ポリエチレングリコールに対してポリクロロメチルスチレンのブロック重合を行ってポリエチレングリコール-b-ポリクロロメチルスチレン(以下「PEG-b-PCMS」と略称)を合成した。具体的には、窒素雰囲気下、平均分子量が5000のMeO-PEG-SH(ユニット数(m)は約1

10で、ベンゼン凍結乾燥後に使用) 1 g、アゾビスイソブチロニトリル1.5 mg、トルエン20 mLを反応容器に仕込み、さらにクロロメチルスチレン1.39 mLを加えて、オイルバス中で60°Cで24時間攪拌してブロック重合を行った。生成物はジエチルエーテルで沈殿させて濾過後、ベンゼンに溶解して凍結乾燥し、粉末として回収した。生成物がPEG-b-PCMSであることはNMR測定による構造解析により確認した。

[0043] (工程C-2)

PEG-b-PCMSのクロロ基をジエチルホスホネート基に変換してポリエチレングリコール-b-ポリ(4-ビニルベンジルジエチルホスホネート) (以下「PEG-b-PVBPE」と略称) を合成した。具体的には、窒素雰囲気下、NaH400 mg、NaI10 mg、THF10 mLを反応容器に仕込み、さらに氷浴中で亜リン酸ジエチル1.45 mLを加えた。また、アルゴン雰囲気下の別の反応容器中で、工程C-1で合成したPEG-b-PCMS1 gをTHF5 mLに溶解した。氷浴中の前者に後者をシリンジでゆっくりと滴下し、室温で一晩反応させた。生成物は溶媒をエバポレートした後、メタノール透析を行い、ベンゼンに溶解して凍結乾燥し、粉末として回収した。生成物がPEG-b-PVBPEであることはNMR測定による構造解析により確認した。

[0044] (工程C-3)

PEG-b-PVBPEのジエチルホスホネート基をホスホネート基に変換して目的物であるPEG-b-PVBPを合成した。具体的には、窒素雰囲気下の反応容器中で、工程C-2で合成したPEG-b-PVBPE1.2 gにジクロロメタン5 mLを加えた後、さらにブロモトリメチルシラン1.46 mLを加え、オイルバス中、45°Cで2時間リフラックスした。その後、溶媒をエバポレートし、メタノールを加えて室温で15時間攪拌した。生成物はメタノール透析を行った後、ベンゼンに溶解して凍結乾燥し、粉末として回収した。生成物がPEG-b-PVBPであることはNMR測定による構造解析により確認した。こうして得たPEG-b-PVBPの数平均

分子量は6900で、分子量分布は1.25であった（ゲル浸透クロマトグラフィーによる）。また、NMR測定における各シグナルのピークから、4-ビニルベンジルホスホネートのユニット数（n）は約15であることがわかった。

[0045] <D>本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子の製造

<A>で製造した板状の形状を有するガンマ酸化鉄粒子0.8mgを100ccのスクリー管に仕込み、さらにエタノール80gを加え、約4時間超音波分散した。得られた分散液を1週間静置しておくると一部の粒子がスクリー管の底に沈殿した。スクリー管内の上清を採取することでガンマ酸化鉄粒子の分散液を得た。この分散液のガンマ酸化鉄粒子の含有率は82wt%であった。次に、この分散液2.0gを100ccのスクリー管に仕込んだ後、<C>で製造したPEG-b-PVBPをガンマ酸化鉄粒子に対して重量比で50%になるように加え、超音波分散しながら溶解した。得られたPEG-b-PVBPを溶解したガンマ酸化鉄粒子の分散液をスクリー管に入れ、蓋をした状態で50℃で2日間静置することにより、ガンマ酸化鉄粒子の表面にPEG-b-PVBPを結合させた。スクリー管の蓋を外して30℃の乾燥器に入れ、分散液を攪拌しながらエタノールを乾燥除去することで、粉末状の表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子を得た。この表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子の磁気特性と発熱特性をに記載の方法と同様にして評価したところ、表面にPEG-b-PVBPを結合させる前のガンマ酸化鉄粒子のそれらと実質的な違いはなかった。

[0046] <E>本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子の生理食塩水に対する分散安定性

<D>で製造した表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子100mgを100ccのスクリー管に仕込み、さらに生理食塩水30gを加え、約1時間超音波分散した。得られた分散液を2日間静置しておくると一部の粒子がスクリー管の底に沈殿した。スクリー管内の上清を採

取することで表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子の分散液を得た。この分散液の表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子の含有率は0.2wt%であった。この分散液を生理食塩水で希釈し、表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子の含有率が0.001~0.2wt%の範囲の分散液をいくつか調製してそれぞれの分散安定性を調べた。その結果、いずれの分散液も調製から1ヶ月経過後も沈殿物の生成は認められず、極めて優れた分散安定性を有していた。

[0047] 実施例2：本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子（その2）

30gの塩化第二鉄を450gの水に溶解した。また、45gの水酸化ナトリウムと90gのエタノールアミンを900gの水に溶解した。塩化第二鉄の水溶液は冷凍庫で-3.2℃に、水酸化ナトリウムとエタノールアミンの水溶液は冷凍庫で-7.2℃に冷却した。次に、室温環境で後者の水溶液を攪拌しながらそこに前者の水溶液を滴下した後、30分間攪拌を続けることで、鉄水酸化物を含む沈殿物を得た。滴下混合直後の懸濁液の温度は-3.6℃で、30分間混合後の懸濁液の温度は-0.2℃であった。次に、この沈殿物を室温環境で1日間放置して熟成させた後、沈殿物を分取し、オートクレーブに仕込んで130℃で2時間水熱反応に付すことでゲータイト粒子を得た（ゲータイトであることはX線回折での構造解析により確認）。得られたゲータイト粒子のTEM写真を図4に示す。この方法によって得られたゲータイト粒子は平均長径が約40nmで平均短径が約20nmであり、短径に対する長径の比は約2であった。また、走査電子顕微鏡（SEM）による観察により、この粒子は厚みが約5nmの板状の形状を有していることが確認できた（厚みに対する長径の比は約8）。

引き続き、実施例1の<A>の工程A-2~4に記載の方法と同様にしてガンマ酸化鉄粒子を得た。得られたガンマ酸化鉄粒子のTEM写真を図5に示す。この方法によって得られたガンマ酸化鉄粒子は平均長径が約35nmで平均短径が約18nmであり、短径に対する長径の比は約2であった。また、SEMによる観察により、この粒子は厚みが約5nmの板状の形状を有

しており、粒子の表面にはゲータイト粒子の脱水反応によって形成された多数の孔（大きさは概ね10nm以下）や凹凸の存在が確認できた（厚みに対する長径の比は約7）。窒素吸着法で測定したこのガンマ酸化鉄粒子のBET比表面積は78m²/gであった。このガンマ酸化鉄粒子の保磁力は950e、飽和磁化は47.2emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比は0.33であった（DMS社製の試料振動型磁力計を用いて最大印加磁界13000eで測定）。E. Kitaらの方法（J. Phys. D. 43（2010）474011）に従って、純水への粒子分散濃度：3.6重量%、周波数：117kHz、最大印加磁界：6400eの条件でこのガンマ酸化鉄磁性粒子の発熱特性を調べた結果、最大損失電力（SLP：specific loss power、E. Kitaら、J. Appl. Phys. 107, 09B321（2010））は580W/gであった。なお、実施例1のに記載のコバルトを2原子%程度添加した直径が約20nmの球状の形状を有するマグネタイト粒子の保磁力は約1500e、飽和磁化は約78emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比は約0.23であり、上記と同じ条件での最大損失電力は200~300W/gであったことから、この板状の形状を有するガンマ酸化鉄粒子は、コバルトを添加した球状の形状を有するマグネタイト粒子と比較して、保磁力が2/3程度であるにもかかわらず、約2倍の最大損失電力を有していた。

次に、実施例1の<D>に記載の方法と同様にして粉末状の表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子を得た。この表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子は、実施例1で得た表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子と同様、表面にPEG-b-PVBPを結合させる前のガンマ酸化鉄粒子の磁気特性と発熱特性を維持しつつ、極めて優れた分散安定性を有していた。

[0048] 実施例3：本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子（その3）

実施例1の<D>においてガンマ酸化鉄粒子の表面にPEG-b-PVBPを結合させる際、PEG-b-PVBPをガンマ酸化鉄粒子に対して重量

比で100%になるように加えることと、PEG-b-PVBPを溶解したガンマ酸化鉄粒子の分散液を入れたスクリー管を蓋をした状態で40℃で2日間静置すること以外は実施例1の<D>に記載の方法と同様にしてガンマ酸化鉄粒子の表面にPEG-b-PVBPを結合させた。この表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子は、実施例1で得た表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子と同様、表面にPEG-b-PVBPを結合させる前のガンマ酸化鉄粒子の磁気特性と発熱特性を維持しつつ、極めて優れた分散安定性を有していた。

[0049] 実施例4：本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子（その4）

実施例1の<D>に記載のガンマ酸化鉄粒子をエタノールに分散させた分散液2.0gを10ccのスクリー管に仕込んだ後、表面修飾剤としてシランカップリング剤（信越化学工業社製：3-メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン）をガンマ酸化鉄粒子に対して重量比で20%になるように加え、超音波分散しながら溶解し、得られたシランカップリング剤を溶解したガンマ酸化鉄粒子の分散液をスクリー管に入れ、蓋をした状態で50℃で2日間静置することにより、ガンマ酸化鉄粒子の表面にシランカップリング剤を結合させた後、PEG-b-PVBPを加えること以外は実施例1の<D>に記載の方法と同様にしてガンマ酸化鉄粒子の表面にPEG-b-PVBPを結合させた。この表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子は、実施例1で得た表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子と同様、表面にPEG-b-PVBPを結合させる前のガンマ酸化鉄粒子の磁気特性と発熱特性を維持しつつ、極めて優れた分散安定性を有していた。

[0050] 実施例5：本発明の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子（その5）

実施例1の<D>に記載のガンマ酸化鉄粒子をエタノールに分散させた分散液2.0gを10ccのスクリー管に仕込んだ後、表面修飾剤としてシランカップリング剤（信越化学工業社製：3-メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン）をガンマ酸化鉄粒子に対して重量比で20%になるよ

うに加え、超音波分散しながら溶解し、得られたシランカップリング剤を溶解したガンマ酸化鉄粒子の分散液をスクリー管に入れ、蓋をした状態で50°Cで2日間静置することにより、ガンマ酸化鉄粒子の表面にシランカップリング剤を結合させた後、PEG-b-PVBPをガンマ酸化鉄粒子に対して重量比で100%になるように加えることと、PEG-b-PVBPを溶解したガンマ酸化鉄粒子の分散液を入れたスクリー管を蓋をした状態で40°Cで2日間静置すること以外は実施例1の<D>に記載の方法と同様にしてガンマ酸化鉄粒子の表面にPEG-b-PVBPを結合させた。この表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子は、実施例1で得た表面にPEG-b-PVBPを結合させたガンマ酸化鉄粒子と同様、表面にPEG-b-PVBPを結合させる前のガンマ酸化鉄粒子の磁気特性と発熱特性を維持しつつ、極めて優れた分散安定性を有していた。

[0051] 比較例1：板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の生理食塩水に対する分散安定性

実施例1の<D>に記載のガンマ酸化鉄粒子をエタノールに分散させた分散液2.0gを10ccのスクリー管に仕込んだ後、PEG-b-PVBPを溶解することなくスクリー管の蓋を外した状態で25°Cの乾燥器に入れ、分散液を攪拌しながらエタノールを乾燥除去した。こうして得られた粉末状のガンマ酸化鉄粒子60mgを100ccのスクリー管に仕込み、さらに生理食塩水30gを加え、約1時間超音波分散した。得られた分散液は、超音波分散を終了した直後から粒子がスクリー管の底に沈殿し始め、数分後には全ての粒子が沈殿してしまった（上清のガンマ酸化鉄粒子の含有率は0wt%）。この結果から、実施例1の<A>で製造したガンマ酸化鉄粒子は、エタノールに対する分散安定性には優れるが、生理食塩水に対する分散安定性はないことがわかった。

[0052] 比較例2：表面にシランカップリング剤を結合させた板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の生理食塩水に対する分散安定性

実施例1の<D>に記載のガンマ酸化鉄粒子をエタノールに分散させた分

散液 2.0 g を 10 c c のスクリー管に仕込んだ後、表面修飾剤としてシランカップリング剤（信越化学工業社製：3-メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン）をガンマ酸化鉄粒子に対して重量比で50%になるように加え、超音波分散しながら溶解した。得られたシランカップリング剤を溶解したガンマ酸化鉄粒子の分散液をスクリー管に入れ、蓋をした状態で50℃で2日間静置することにより、ガンマ酸化鉄粒子の表面にシランカップリング剤を結合させた。スクリー管の蓋を外して25℃の乾燥器に入れ、分散液を攪拌しながらエタノールを乾燥除去することで、粉末状の表面にシランカップリング剤を結合させたガンマ酸化鉄粒子を得た。こうして得られた表面にシランカップリング剤を結合させたガンマ酸化鉄粒子の生理食塩水に対する分散安定性を比較例1に記載の方法と同様にして評価したところ、得られた分散液は、超音波分散を終了してから10分間程度はスクリー管の底に粒子の沈殿は認められなかったが、その後、沈殿し始め、1時間後には全ての粒子が沈殿してしまった（上清のガンマ酸化鉄粒子の含有率は0 w t %）。この結果から、シランカップリング剤を用いて実施例1の<A>で製造したガンマ酸化鉄粒子の表面修飾を行っても、生理食塩水に対する分散安定性の向上はほとんど認められなかった。

[0053] 比較例3：球状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の生理食塩水に対する分散安定性

実施例1のに記載のコバルトを2原子%程度添加した直径が約20 nmの球状の形状を有するマグネタイト粒子の生理食塩水に対する分散安定性を比較例1に記載の方法と同様にして評価したところ、板状の形状を有するガンマ酸化鉄粒子と同様の結果であり、エタノールに対する分散安定性には優れるが、生理食塩水に対する分散安定性はないことがわかった。

[0054] 比較例4：表面にシランカップリング剤を結合させた球状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の生理食塩水に対する分散安定性

実施例1の<A>で製造したガンマ酸化鉄粒子のかわりに実施例1のに記載のコバルトを2原子%程度添加した直径が約20 nmの球状の形状

を有するマグネタイト粒子を用いること以外は比較例2に記載の方法と同様にして得た粉末状の表面にシランカップリング剤を結合させたマグネタイト粒子の生理食塩水に対する分散安定性を比較例1に記載の方法と同様にして評価したところ、表面にシランカップリング剤を結合させることで分散安定性の向上が認められたが、3時間後には全ての粒子が沈殿してしまった。

[0055] 比較例5：表面にPEG-b-PVBPを結合させた球状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子の生理食塩水に対する分散安定性

実施例1の<A>で製造したガンマ酸化鉄粒子のかわりに実施例1のに記載のコバルトを2原子%程度添加した直径が約20nmの球状の形状を有するマグネタイト粒子を用いること以外は実施例1の<D>に記載の方法と同様にして得た粉末状の表面にPEG-b-PVBPを結合させたマグネタイト粒子の生理食塩水に対する分散安定性を比較例1に記載の方法と同様にして評価したところ、表面にPEG-b-PVBPを結合させることで分散安定性のさらなる向上が認められたが、6時間後には全ての粒子が沈殿してしまった。

[0056] 実施例と比較例からのまとめ：

表面修飾剤としてのPEG-b-PVBPは、どのような形状を有する強磁性酸化鉄粒子にも生理食塩水に対する優れた分散安定性を付与できるわけではなく、板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子には優れた分散安定性を付与できる一方で、球状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子への付与の程度は実用に耐えることができるものではなかったことから、板状の形状を有する強磁性酸化鉄粒子とPEG-b-PVBPの組み合わせによる効果は、この組み合わせによる特異的なものであることがわかった。

[0057] 製剤例1：

実施例1で製造したガンマ酸化鉄粒子を純水に0.05~5wt%の濃度の範囲で分散させた静脈内投与用分散組成物を調製した。

産業上の利用可能性

[0058] 本発明は、優れた発熱特性を有するとともに注射用媒体に対する分散安定

性に優れる電磁誘導癌焼灼治療に適した表面修飾強磁性酸化鉄粒子を提供することができる点において産業上の利用可能性を有する。

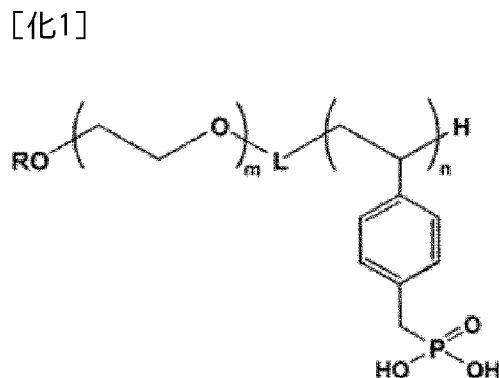
請求の範囲

[請求項1] 長径が20～200nm、厚みに対する長径の比が1.5～30である板状の形状を有し、保磁力が30～3000e、飽和磁化が20～80emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比が0.20～0.50である磁気特性を有する強磁性酸化鉄粒子の表面に、ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体を結合させてなることを特徴とする癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子。

[請求項2] 酸化鉄がマグネタイト、ガンマ酸化鉄、マグネタイトとガンマ酸化鉄の中間状態の酸化鉄のいずれかであることを特徴とする請求項1記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子。

[請求項3] 強磁性酸化鉄粒子のBET比表面積が30m²/g以上であることを特徴とする請求項1記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子。

[請求項4] ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体が下記的一般式(1)で表されるポリエチレングリコール-*b*-ポリ(4-ビニルベンジルホスホネート)であることを特徴とする請求項1記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子。



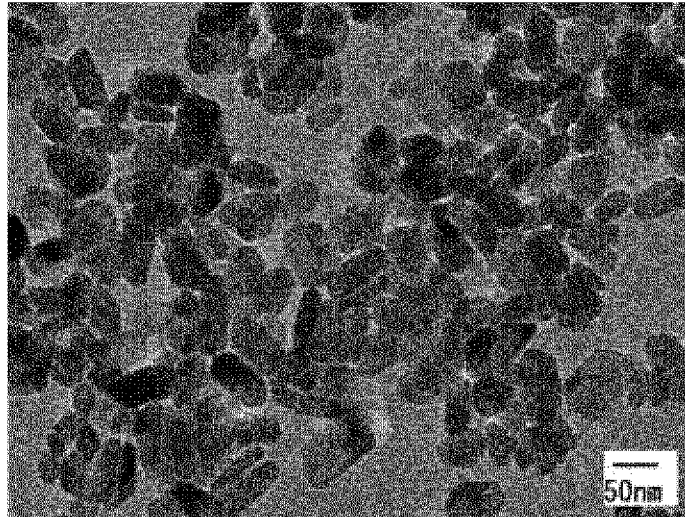
(1)

(式中、Rは置換基を有していてもよいアルキル基、Lは-(CH₂)_lS-、-CO(CH₂)_lS-、-COO(CH₂)_lS-、-CO-C(CH₃)₂-からなる群より選ばれる連結基、lは1～5の整数

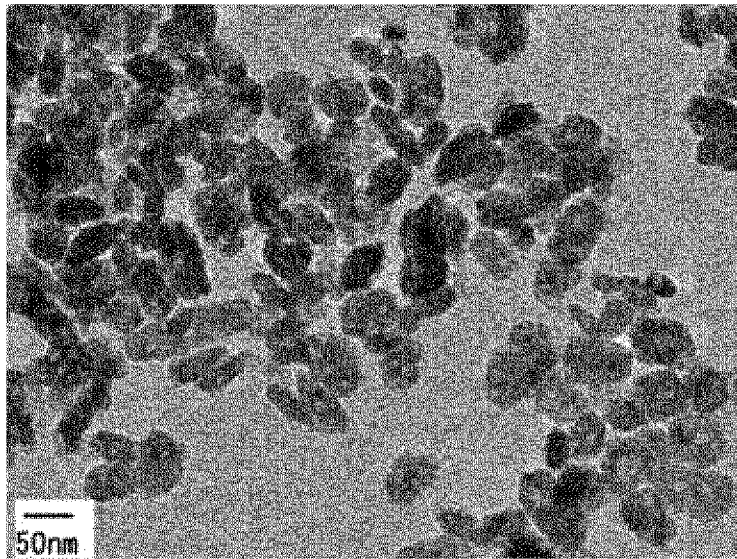
、 m は5～500の整数、 n は2～30の整数である)

- [請求項5] ブロック共重合体の数平均分子量が1000～30000であることを特徴とする請求項1記載の癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子。
- [請求項6] 長径が20～200nm、厚みに対する長径の比が1.5～30である板状の形状を有し、保磁力が30～3000e、飽和磁化が20～80emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比が0.20～0.50である磁気特性を有する強磁性酸化鉄粒子を分散媒としての水および/または親水性溶媒に分散させた分散液に、ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体を溶解し、強磁性酸化鉄粒子の表面にブロック共重合体を結合させることを特徴とする癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子の製造方法。
- [請求項7] 強磁性酸化鉄粒子の表面へのブロック共重合体の結合を30～60℃の温度範囲で行うことを特徴とする請求項6記載の製造方法。
- [請求項8] 強磁性酸化鉄粒子が、3価の鉄化合物の水溶液にアルカリとアミン化合物を混合することで得られる沈殿物を水熱反応に付することによってゲータイト粒子を得た後、ゲータイトを酸化鉄に変換して製造されたものであることを特徴とする請求項6記載の製造方法。
- [請求項9] アミン化合物がアルコールアミンであることを特徴とする請求項8記載の製造方法。
- [請求項10] 長径が20～200nm、厚みに対する長径の比が1.5～30である板状の形状を有し、保磁力が30～3000e、飽和磁化が20～80emu/g、磁気ヒステリシス曲線の角型比が0.20～0.50である磁気特性を有する強磁性酸化鉄粒子の表面に、ポリエチレングリコールと側鎖に亜リン酸基を有するポリスチレンのブロック共重合体を結合させてなる癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子を注射用媒体に分散させてなることを特徴とする癌焼灼治療用表面修飾酸化鉄粒子分散組成物。

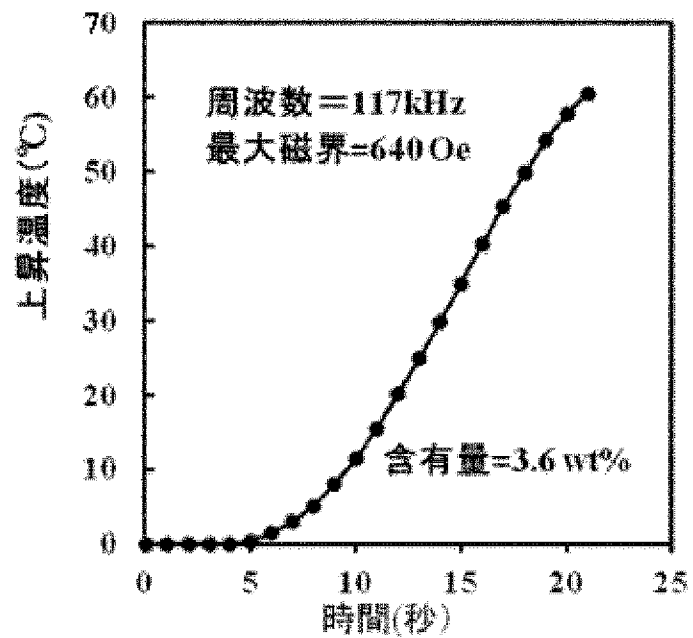
[図1]



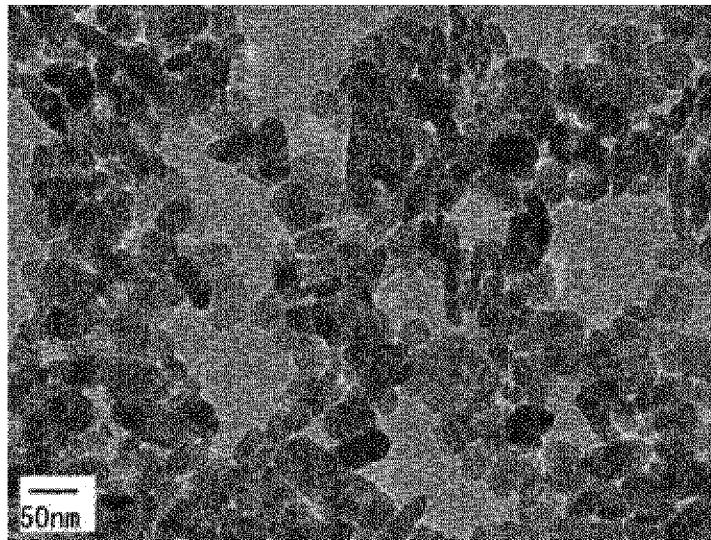
[図2]



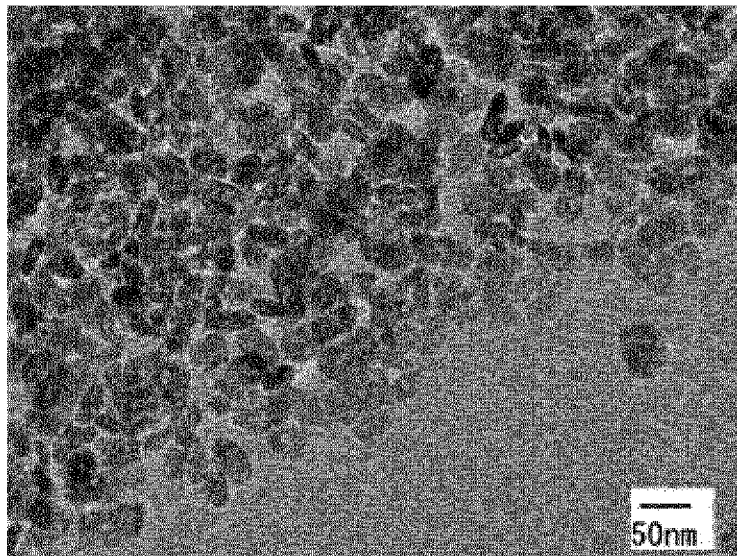
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/074350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K33/26(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, C01G49/00(2006.01)i, C01G49/06(2006.01)i, A61N1/40(2006.01)n, A61N2/00(2006.01)n, A61N5/02(2006.01)n

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)

A61K33/26, A61K9/10, A61K9/16, A61K47/32, C01G49/00, C01G49/06, A61N1/40, A61N2/00, A61N5/02

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	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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

CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	K.Ujiie et.al., Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2011, Vol.88, p.771-778	1-10
A	M.Kishimoto et.al., Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2012, Vol.324, p.1285-1289	1-10

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
03 October, 2013 (03.10.13)

Date of mailing of the international search report
15 October, 2013 (15.10.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
 Int.Cl. A61K33/26(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, C01G49/00(2006.01)i, C01G49/06(2006.01)i, A61N1/40(2006.01)n, A61N2/00(2006.01)n, A61N5/02(2006.01)n

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. A61K33/26, A61K9/10, A61K9/16, A61K47/32, C01G49/00, C01G49/06, A61N1/40, A61N2/00, A61N5/02

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 1971-2013年
 日本国実用新案登録公報 1996-2013年
 日本国登録実用新案公報 1994-2013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）
 CAplus/REGISTRY(STN), JSTplus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

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 請求項の番号
A	K.Ujiie et.al., Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2011, Vol.88, p.771-778	1-10
A	M.Kishimoto et.al., Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2012, Vol.324, p.1285-1289	1-10

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 03.10.2013	国際調査報告の発送日 15.10.2013
--------------------------	--------------------------

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） 辰己 雅夫	4C	2941
	電話番号 03-3581-1101 内線 3452		