

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02011/096230

発行日 平成25年6月10日 (2013.6.10)

(43) 国際公開日 平成23年8月11日 (2011.8.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 43 頁)

出願番号 特願2011-552707 (P2011-552707)	(71) 出願人 501083643 学校法人慈恵大学 東京都港区西新橋三丁目25番8号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2011/000638	
(22) 国際出願日 平成23年2月4日 (2011.2.4)	(71) 出願人 304021417 国立大学法人東京工業大学 東京都目黒区大岡山2丁目12番1号
(31) 優先権主張番号 特願2010-25660 (P2010-25660)	(71) 出願人 504157024 国立大学法人東北大学 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号
(32) 優先日 平成22年2月8日 (2010.2.8)	(74) 代理人 100103894 弁理士 家入 健
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(72) 発明者 並木 禎尚 東京都港区西新橋三丁目25番8号 学校法人慈恵大学内

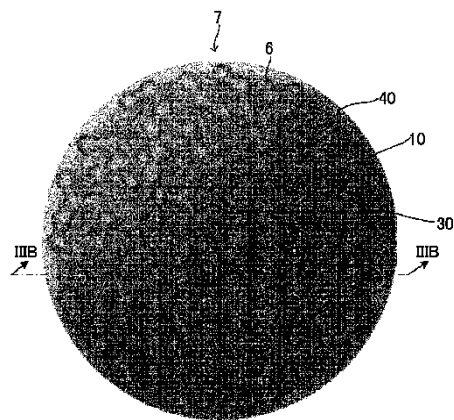
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁性粒子、及びその製造方法、並びに磁性粒子含有製剤

(57) 【要約】

新規構造の磁性粒子及びその製造方法を提供する。また、前記磁性粒子を用いた新規構造の磁性粒子含有製剤を提供する。本発明に係る磁性粒子含有製剤7は、内部が中空であって、Fe、Co、Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子の焼結体よりなり、かつ焼結体を2次元に投影し、これを透過型電子顕微鏡像によって画像処理し、焼結体の輪郭内の全面積に対する透過部の割合から求めた空隙率が、1%以上、50%以下である磁性籠状骨格を具備する磁性粒子1と、磁性粒子1の表層の少なくとも一部を被覆する被覆層40とを備え、磁性籠状骨格10内、若しくは被覆層40の少なくともいずれかに薬剤30を含有するものである。

【図3A】



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

内部が中空であって、Fe、Co、Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子の焼結体よりなり、かつ前記焼結体を2次元に投影し、これを透過型電子顕微鏡像によって画像処理し、前記焼結体の輪郭内の全面積に対する透過部の割合から求めた空隙率が、1%以上、50%以下である磁性籠状骨格を具備する磁性粒子と

、
前記磁性粒子の表層の少なくとも一部を被覆する被覆層とを備え、

前記磁性籠状骨格内、若しくは前記被覆層の少なくともいずれかに薬剤を含有する磁性粒子含有製剤。

10

【請求項 2】

前記磁性籠状骨格は、鉄白金合金、鉄パラジウム合金、コバルト白金合金、マグネタイト、マグヘタイトの少なくともいずれかを含有することを特徴とする請求項1に記載の磁性粒子含有製剤。

【請求項 3】

前記被覆層は、生体適合性材料により構成されていることを特徴とする請求項1又は2に記載の磁性粒子含有製剤。

【請求項 4】

前記被覆層は、脂質膜を含有することを特徴とする請求項1～3の少なくともいずれか1項に記載の磁性粒子含有製剤。

20

【請求項 5】

前記被覆層と会合体を形成する複合形成体をさらに備え、当該複合形成体には薬剤が含有されていることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の磁性粒子含有製剤。

【請求項 6】

内部が中空の磁性籠状骨格を具備し、

当該磁性籠状骨格は、Fe、Co、Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子の焼結体よりなり、かつ前記焼結体を2次元に投影し、透過型電子顕微鏡像によって画像処理した際の前記焼結体の輪郭内の全面積に対する透過部の割合から求めた空隙率が、1%以上、50%以下である磁性粒子。

【請求項 7】

前記磁性籠状骨格は、鉄白金合金、鉄パラジウム合金、コバルト白金合金、マグネタイト、マグヘタイト、のいずれかを含有することを特徴とする請求項6に記載の磁性粒子。

30

【請求項 8】

前記磁性籠状骨格の厚みは、5nm以上、50nm以下であることを特徴とする請求項6又は7に記載の磁性粒子。

【請求項 9】

無機材料からなるプレキャスト粒子を用意し、

前記プレキャスト粒子の表面を修飾して、表面が第1の極性を有するキャスト粒子を調製し、

前記キャスト粒子表面に、前記第1の極性とは反対の第2の極性を有し、Fe、Co、Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子を吸着、若しくはその場で成長させ、

40

次いで水熱処理を行うことによって焼結させる磁性粒子の製造方法。

【請求項 10】

前記水熱処理により、前記キャスト粒子を除去することを特徴とする請求項9に記載の磁性粒子の製造方法。

【請求項 11】

前記水熱処理は、超臨界状態であることを特徴とする請求項9又は10に記載の磁性粒子の製造方法。

【請求項 12】

前記プレキャスト粒子は、シリカ、アパタイト、酸化チタンのいずれかであることを特徴と

50

する請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の磁性粒子の製造方法。

【請求項 13】

無機材料からなるプレ鑄型粒子の表面を修飾して、表面が第 1 の極性を有する鑄型粒子を調製し、

前記鑄型粒子表面に、前記第 1 の極性とは反対の第 2 の極性を有し、Fe、Co、Ni のいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子を吸着、若しくはその場で成長させることにより得た磁性粒子。

【請求項 14】

前記プレ鑄型粒子は、シリカ、アパタイト、酸化チタンのいずれかであることを特徴とする請求項 13 に記載の磁性粒子。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、磁性粒子、及びその製造方法に関する。また、前述の磁性粒子を含む磁性粒子含有製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

磁性粒子は、機能性粒子として脚光を浴びており、種々の報告がなされている。例えば、ポリスチレンラテックスの核に、磁性ナノ粒子である Fe_3O_4 と、ポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロライド)(PDADMAC)若しくはポリ(アリルアミンヒドロクロライド)(PAH)を交互に積層した磁性粒子(非特許文献 1)が提案されている。また、重合体粒子表面に超常磁性を有するフェライトが被覆された磁性粒子(特許文献 1)や、特定の混合モノマーの共重合体よりなるポリマー中に磁性体が分散された磁性ポリマー粒子(特許文献 2)が提案されている。さらに、空気の下、800 で加熱することにより、コアのポリスチレン重合体を分解してガス化させることによって粒子内部から飛散させ、粒子内部に空孔を持たせた球状酸化クロミウム(特許文献 3)が提案されている。

【0003】

ところで、目的とする臓器や組織などの病巣部に、薬物を効果的かつ集中的に送り込む技術として薬物送達システム(ドラッグデリバリーシステム)が注目を集めている。この技術により、投与する薬物量や投与回数を軽減し、高効率な治療の実現を図ることが期待できる。

【0004】

次世代型の薬物送達システムとして、病巣部を磁場環境下とし、製剤に含有する磁性粒子の集積特性を利用して薬物を送達する方法が提案されている。非特許文献 2 においては、ポリエチレンイミンで被覆した磁性微粒子ナノ結晶が提案されている。しかしながら、ポリエチレンイミンには、強い毒性があるため、生体内での利用は大幅に制限されるという問題があった。また、ポリエチレンイミンを主原料とする薬剤の遺伝子治療の臨床治験は報告されていないため、早急な臨床応用の実現は難しいという問題があった。

【0005】

図 14 に、特許文献 4 に開示された磁性微粒子を有するリボソームの模式図を示す。このリボソーム 100 は、脂質二重層膜 101、疎水部 102、親水部 103、閉鎖空間 104、磁性微粒子 105 を有する。リボソーム 100 内の閉鎖空間 104 には薬物が内包され、リボソーム 100 の包皮には、磁性微粒子 105 が構成成分として含まれている。

【0006】

図 15 に、本発明者の並木らが提案した自己会合型磁性脂質ナノ粒子の模式図を示す(特許文献 5、非特許文献 3)。この自己会合型磁性ナノ粒子 200 は、磁性微粒子ナノ結晶 201、脂溶性界面活性剤 202、脂溶性薬剤 203 を含有する。磁性微粒子ナノ結晶 201 を脂溶性界面活性剤 202 が被覆し、さらに、脂溶性界面活性剤 202 を脂溶性薬剤 203 が被覆する。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

磁性粒子は、癌の温熱療法（ハイパーサーミア）の発熱素子としても注目されている。図 1 6 に、特許文献 6 に開示された磁性粒子を含有する製剤の模式図を示す。この製剤 3 0 0 は、磁性粒子 3 0 2 の表面に金粒子 3 0 3 が結合し、この金粒子 3 0 3 にメルカプト基などの連結基を有する有機化合物 3 0 4 が化学結合されている。そして、その表面が脂質膜 3 0 5 で被覆されている。脂質膜 3 0 5 の表面には、連結物質 3 0 8 を介して、抗体などの生理機能性物質 3 0 6 や抗腫瘍活性物質 3 0 7 が結合されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 特開平 7 - 3 2 0 9 4 6 号公報

【 特許文献 2 】 特開平 9 - 2 0 8 7 8 8 号公報

【 特許文献 3 】 特開平 6 - 7 6 7 0 号公報

【 特許文献 4 】 特開 2 0 0 9 - 2 4 2 3 1 5 号公報

【 特許文献 5 】 特開 2 0 0 9 - 0 3 1 4 5 号公報

【 特許文献 6 】 W O 2 0 0 6 / 0 8 0 2 4 3 号公報

【 非特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 非特許文献 1 】 Frank Caruso, et al. Adv. Mater, 1999, 11, 950-953

【 非特許文献 2 】 Povey, A.C. et al. Journal of Pharmaceutical sciences, 1986, 75, 831-7.

【 非特許文献 3 】 Namiki, Y. et al. Nature Nanotechnology, 2009, 4, 598-606

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

最適な薬の形態は、薬剤を送達する標的となる組織や臓器に応じて、さらには、治療の目的などに応じて異なる。また、最適な剤形は、薬剤の種類に応じて異なる。そこで、公知例とは異なる磁性粒子を利用した新たな製剤を提案できれば、薬物送達システムを利用可能な薬剤を増やすことができる。また、最適な薬の形態や剤形を選択可能とすることにより、薬効の向上、副作用の軽減等を期待できる。

【 0 0 1 1 】

また、薬剤搭載量を向上可能な技術や、磁気応答効率を高めることが可能な技術を提供できれば、飛躍的な性能向上を期待できる。さらに、新規構造の磁性粒子を提供できれば、医用分野に留まらず、様々な技術分野への応用展開が期待できる。

【 0 0 1 2 】

本発明は、上記問題点に鑑みてなされたものであり、その目的とするところは、新規構造の磁性粒子、及びその製造方法、並びに磁性粒子含有製剤を提供することである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 3 】

本発明に係る磁性粒子含有製剤は、内部が中空であって、Fe、Co、Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子の焼結体よりなり、かつ前記焼結体を2次元に投影し、これを透過型電子顕微鏡像によって画像処理し、前記輪郭内の全面積に対する透過部から算出される空隙率が、1%以上、50%以下である磁性籠状骨格を具備する磁性粒子と、前記磁性粒子の表層の少なくとも一部を被覆する被覆層とを備え、前記磁性籠状骨格内、若しくは前記被覆層の少なくともいずれかに薬剤を含有するものである。

【 0 0 1 4 】

本発明に係る第1の態様の磁性粒子は、内部が中空の磁性籠状骨格を具備し、当該磁性籠状骨格は、Fe、Co、Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子の焼結体よりなり、かつ前記焼結体を2次元に投影し、透過型電子顕微鏡像

10

20

30

40

50

によって画像処理した際の前記焼結体の輪郭内の全面積に対する透過部の割合から求めた空隙率が、1%以上、50%以下であるものである。

【0015】

本発明に係る磁性粒子の製造方法は、無機材料からなるプレ鑄型粒子を用意し、前記プレ鑄型粒子の表面を修飾して、表面が第1の極性を有する鑄型粒子を調製し、前記鑄型粒子表面に、前記第1の極性とは反対の第2の極性を有し、Fe, Co, Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子を吸着、若しくはその場で成長させ、次いで水熱処理を行うことによって、焼結させるものである。

【0016】

本発明に係る第2の態様の磁性粒子は、無機材料からなるプレ鑄型粒子を用意し、前記プレ鑄型粒子の表面を修飾して、表面が第1の極性を有する鑄型粒子を調製し、前記鑄型粒子表面に、前記第1の極性とは反対の第2の極性を有し、Fe, Co, Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子を吸着、若しくはその場で成長させることにより得たものである。

10

【発明の効果】

【0017】

本発明によれば、新規構造の磁性粒子、及びその製造方法、並びに磁性微粒子含有製剤を提供することができるという優れた効果を有する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

20

【図1A】実施形態1に係る磁性粒子の模式的概念図。

【図1B】図1AのI B - I B切断部における模式的斜視図。

【図2A】実施形態1に係る磁性粒子の製造工程を説明するための概念図。

【図2B】実施形態1に係る磁性粒子の製造工程を説明するための概念図。

【図2C】実施形態1に係る磁性粒子の製造工程を説明するための概念図。

【図2D】実施形態1に係る磁性粒子の製造工程を説明するための概念図。

【図3A】実施形態2に係る磁性粒子含有製剤の模式的概念図。

【図3B】図3AのI I I B - I I I B切断部における模式的斜視図。

【図4A】実施形態2に係る被覆層の模式的部分拡大図。

【図4B】実施形態2に係る被覆層の模式的部分拡大図。

30

【図4C】実施形態2に係る被覆層の模式的部分拡大図。

【図4D】実施形態2に係る被覆層の模式的部分拡大図。

【図4E】実施形態2に係る被覆層の模式的部分拡大図。

【図5】変形例に係る磁性粒子含有製剤の模式的概念図。

【図6】実施形態2に係る磁性粒子含有製剤を薬物送達システムとして利用する場合の一例を示す説明図。

【図7】実施形態3に係る被覆層の模式的部分拡大図。

【図8A】実施例1に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像。

【図8B】実施例2に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像。

【図8C】実施例3に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像。

40

【図8D】実施例4に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像。

【図8E】実施例5に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像。

【図8F】実施例6に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像。

【図9A】実施例7に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像。

【図9B】実施例7に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像から空隙率を算出する方法を説明するための図。

【図10A】実施例8に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像。

【図10B】実施例8に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像から空隙率を算出する方法を説明するための図。

【図11A】実施例9に係る磁性粒子含有製剤の透過型電子顕微鏡像。

50

【図 1 1 B】図 1 1 A の部分拡大図。

【図 1 2】実施例 9 に係る磁性粒子含有製剤の磁気誘導実験結果を示す図。

【図 1 3 A】実施例 1 0、比較例 3 ~ 5 の細胞生存率を示すグラフ。

【図 1 3 B】実施例 1 0、比較例 6 ~ 1 0 の細胞生存率を示すグラフ。

【図 1 4】特許文献 4 に記載の磁性微粒子を有するリボソームの模式図。

【図 1 5】特許文献 5 に記載の自己会合型磁性脂質ナノ粒子の模式図。

【図 1 6】特許文献 6 に記載の磁性粒子の模式図。

【図 1 7 A】比較例 1 に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像。

【図 1 7 B】比較例 1 に係る磁性粒子の透過型電子顕微鏡像。

【発明を実施するための形態】

10

【0019】

以下、本発明を適用した実施形態の一例について説明する。なお、本発明の趣旨に合致する限り、他の実施形態も本発明の範疇に属し得ることは言うまでもない。また、以降の図における各部材のサイズや比率は、説明の便宜上のものであり、実際のものとは異なる。

【0020】

[実施形態 1]

図 1 A に、本実施形態 1 に係る磁性粒子 1 の一例を示す概念図を、図 1 B に、図 1 A の I B - I B 切断線における模式的斜視図を示す。本実施形態 1 に係る磁性粒子 1 は、磁性籠状骨格 1 0 により構成されている。磁性籠状骨格 1 0 は、図 1 A、図 1 B に示すように、概ね球状の骨格を成し、その内部は、中空構造 1 2 となっている。磁性籠状骨格 1 0 は、Fe (鉄)、Co (コバルト)、Ni (ニッケル) のいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子の焼結体よりなる。

20

【0021】

磁性籠状骨格 1 0 には、多数の多孔体状の空隙 1 1 が形成されている。空隙 1 1 は、輪郭を画定する磁性籠状骨格 1 0 の内部と外部とを連通するように形成されている。本明細書においては、空隙 1 1 の割合である空隙率を以下の方法により求めた。すなわち、磁性籠状骨格 1 0 の焼結体を 2 次元に投影し、これを 1 0 0 k e V の透過型電子顕微鏡 (日立 H 7 1 0 0 透過型電子顕微鏡) によって画像処理し、白黒二値化する。この際、最低の明るさを 0 %、最高の明るさを 1 0 0 % とし、明度が 8 0 % 以上となるものを白色と判断するものとする。空隙率は、焼結体の凡その輪郭内の全面積に対する透過部 (上記白黒二値化により、白色と判定された領域) の割合と定義する。上記方法により算出された空隙率を、1 % 以上、5 0 % 以下とする。

30

【0022】

磁性籠状骨格 1 0 の空隙率が 1 % 未満の場合には、本発明に係る磁性粒子の製造、及び製剤含有磁性微粒子の製造が困難となる恐れがある。一方、空隙率が 5 0 % を超えると、骨格を保持することが難しくなる恐れがある。空隙率は、製造安定性の観点からは、5 % 以上、3 0 % 以下とすることが好ましい。空隙 1 1 のサイズや形状は、磁性籠状骨格 1 0 の骨格を維持できるものであれば特に限定されない。

【0023】

40

なお、本明細書の空隙率算出方法によれば、磁性籠状骨格 1 0 を 2 次元に投影し、白黒二値化して透過部を算出する方式を採用しているため、実際の空隙率より小さな値となる。上記空隙率をより正確に測定する方法としては、窒素等のガス吸着を調べ、単位質量、又は体積当たりのガス吸着量を調べる方法が好ましい。但し、この場合には、中空磁性粒子の構造を明確に判別できないので、上記透過型電子顕微鏡像の画像処理法と併用することが望ましい。

【0024】

磁性籠状骨格 1 0 の厚みは、特に限定されないが、好ましくは 5 n m 以上、5 0 n m 以下である。磁性籠状骨格 1 0 の厚みを 5 n m 以上とすることにより、構造欠陥を抑制し安定した製造とすることができる。また、5 0 n m 以下とすることにより、磁性籠状骨格 1

50

0の内部への薬剤等の含有率を高くすることができる。

【0025】

なお、磁性籠状骨格10の形状は、特に限定されるものではなく、後述する鑄型粒子の形状を制御することにより、例えば、楕円球形状としたり、棒形状としたりすることが可能である。

【0026】

磁性籠状骨格10の材料は、焼結体を形成することが可能であり、少なくともその一部にFe, Co, Niのいずれかが少なくとも一部に含有されているナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子であれば制限なく用いることができる。なお、「Fe, Co, Niのいずれかが少なくとも一部に含有されているナノ粒子」とは、Fe, Co, Niの1つが一部に 10
含まれているナノ粒子の他、Fe, Co, Niの2種類以上が一部に含有されているナノ粒子も含まれる。また、「金属系ナノ粒子」には、金属のみにより構成されるナノ粒子の他、金属酸化物、金属窒化物などのナノ粒子も含む。

【0027】

焼結体を形成するための焼結体前駆体の好適な材料の例としては、下記のことを挙げる 20
ことができる。(1)鉄白金合金(FePt)、コバルト白金合金(CoPt)、鉄パラジウム合金(FePd)、コバルト白金合金(CoPt)などの遷移金属-貴金属合金、(2)マグネタイト(Fe_3O_4)、マグヘマイト(γ - Fe_2O_3)、マンガン(Mn)フェライトを含めた酸化鉄系化合物、(3)鉄ネオジムボロン(NdFeB)、サマリウムコバルト合金(SmCo)などの希土類-遷移金属合金、(4)鉄(Fe)、鉄コバルト合金(FeCo)、ニッケル鉄合金(NiFe)、(5) $Fe_{16}N_2$ などの窒化鉄系化合物などの遷移金属合金などを挙げる 30
ことができる。金属合金の他、金属酸化物を含む金属系ナノ粒子も好適に適用することができる。なお、上記例において、微量の他の元素が含まれているものも好適に適用することができる。例えば、鉄白金合金において、Cu、Agなどの第3元素を添加したのも好適に適用することができる。

【0028】

磁力による送達効率を高める観点からは、磁性籠状骨格10の材料が強磁性を示す金属系ナノ粒子であることが好ましい。生体内利用を目的とする場合には、毒性による有害事象を回避する観点より、Fe、Co、Niの少なくともいずれかを一部に含むナノ粒子と 30
して、マグネタイト(四酸化三鉄 $\cdot Fe_3O_4$)やマグヘマイト(γ - Fe_2O_3)、一酸化鉄、窒化鉄、鉄、鉄白金合金、鉄パラジウム合金などを用いることが好ましい。

【0029】

磁性籠状骨格10は、単独材料のみにより構成してもよいし、複数の材料から構成してもよい。使用目的等に応じた磁力となるよう、Fe、Co、Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子の材料、及び含有量を適宜選定する。金属系ナノ粒子は、Fe、Co、Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子のみから構成してもよいが、他の金属系ナノ粒子とブレンドして用いてもよい。使用する金属元素の種類は特に限定されず、用途に応じて適宜選定することができる。例えば、銅、クロム、チタン、タンタル、タンゲ 40
ステン、ニッケル、モリブデン、マンガン、アルミニウム、イットリウムから選ばれる1種以上の組み合わせからなる合金、あるいは金属単体等を用いてもよい。

【0030】

磁性籠状骨格10の粒径は、特に限定されず、用途に応じて適宜選定することができる。磁性籠状骨格10の粒径は、後述する鑄型粒子の大きさを制御することにより容易にコントロールすることができる。製造容易性の観点からは、50nm以上とすることが好ましく、10 μ m以下とすることが好ましい。癌治療を目的とした磁気誘導薬物伝送システムに用いる場合には、新生血管の血管壁の透過性を考慮して、50nm以上、400nm以下の粒径であることが望ましい。

【0031】

10

20

30

40

50

次に、中空の磁性粒子 1 の製造方法について図 2 A ~ 図 2 D を用いつつ説明する。まず、プレ鑄型粒子 2 1 (図 2 A 参照) の水分散液を調製する。プレ鑄型粒子 2 1 の好適な材料としては、シリカ (SiO_2)、酸化チタン (TiO_2)、フッ化マグネシウム (MgF_2)、フッ化アルミニウム (AlF_3)、フッ化リチウム (LiF)、フッ化ナトリウム (NaF)、酸化アルミニウム (Al_2O_3)、酸化ジルコニア (ZrO_2)、酸化ニオブ (Nb_2O_5)、インジウムスズ酸化物 (ITO)、酸化亜鉛 (ZnO)、酸化スズ (SnO_2)、セリア (CeO_2)、酸化イットリウム (Y_2O_3)、酸化ビスマス (Bi_2O_3)、アパタイト、ガラス等の無機材料を挙げることができる。プレ鑄型粒子 2 1 は、単一材料からなるものであってもよいし、複数の材料を混合した粒子であってもよい。また、予め 2 種類以上の材料を混練、混合し、造粒、分級した粒子でもよい。

10

【 0 0 3 2 】

プレ鑄型粒子 2 1 の調製方法は、特に限定されないが、例えば、転動造粒、流動層造粒、攪拌造粒、解砕・粉碎造粒、圧縮造粒、押出造粒、融着造粒、混合造粒、噴霧冷却造粒、噴霧乾燥造粒、沈澱・析出造粒、凍結乾燥造粒、懸濁凝集造粒、滴下冷却造粒等の物理的造粒法を用いて造粒することができる。必要に応じて分級を実施する。プレ鑄型粒子 2 1 が市販品として入手できる場合は、それを使用してもよい。

【 0 0 3 3 】

プレ鑄型粒子 2 1 の粒径の範囲は、特に限定されないが、通常、 $10\text{nm} \sim 10\mu\text{m}$ 程度である。粒径が $10\mu\text{m}$ を超えるとプレ鑄型粒子 2 1 が溶媒に分散しないことがある。なお、プレ鑄型粒子 2 1 の形状は、特に限定されないが、通常、球形状、若しくは概ね球形状である。中空の磁性粒子 1 の形状は、前述したように、プレ鑄型粒子 2 1 の形状により調節することができる。

20

【 0 0 3 4 】

次いで、プレ鑄型粒子 2 1 の表面に第 1 の極性を有するコーティング層 (不図示) を被覆させた鑄型粒子 2 2 (図 2 B 参照) の水分散液を調製する。鑄型粒子 2 2 は、コーティング層が被覆されているので、プレ鑄型粒子 2 1 より粒子径が大きくなる。コーティング層の厚みは、特に限定されず、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、適宜設定することができる。コーティング層は、必ずしもプレ鑄型粒子 2 1 の表面の全体に亘って被覆されている必要はなく、被覆されていない領域があってもよい。

【 0 0 3 5 】

プレ鑄型粒子 2 1 へのコーティング層の被覆方法は、特に限定されないが、静電結合により被覆する方法が簡便である。プレ鑄型粒子 2 1 が負に帯電している粒子の場合、正に帯電しているコーティング層を被覆することができる。また、プレ鑄型粒子 2 1 が正に帯電している粒子の場合、負に帯電しているコーティング層を被覆することができる。負に帯電しているコーティング層にさらに正に帯電しているコーティング層を被覆することも可能である。

30

【 0 0 3 6 】

コーティング層としては、鑄型粒子 2 2 が第 1 の極性を発現できるものであればよく、特に限定されないが、好適な例として、イオン性ポリマー (カチオン性ポリマー、アニオン性ポリマー) を挙げることができる。上記イオン性ポリマーとして、荷電を有する官能基を主鎖、又は側鎖に持つ高分子を挙げることができる。正の電荷を有するイオン性ポリマーとしては、一般に、4 級アンモニウム基、アミノ基などの正電荷を帯びているか、若しくは帯びることのできる官能基を有するものを挙げることができる。具体的には、ポリエチレンイミン (PEI)、ポリアリルアミン塩酸塩 (PAH)、ポリジアリルジメチルアンモニウムクロリド (PDDA)、ポリビニルピリジン (PVP)、ポリリジンなどである。一方、負の電荷を有するイオン性ポリマーとしては、一般的に、スルホン酸、硫酸、カルボン酸など負電荷を帯びているか、帯びることのできる官能基を有するものを挙げることができる。具体的には、ポリスチレンスルホン酸 (PSS)、ポリビニル硫酸 (PVS)、デキストラン硫酸、コンドロイチン硫酸、ポリアクリル酸 (PAA)、ポリメタクリル酸 (PMA)、ポリマレイン酸、ポリフマル酸などである。

40

50

【0037】

得られた水分散液のゼータ電位は、第1の極性がプラスの場合には+5mV以上とすることが好ましい。+5mV未満では、鑄型粒子2が水中で凝集沈降してしまう恐れがある。上限は特に限定されないが、通常、+80mV以下である。一方、第1の極性がマイナスの場合には、上記と同様の理由から、-5mV以下とすることが好ましい。また、下限は特に限定されないが、通常-80mV以上である。

【0038】

次に、鑄型粒子22表面に磁性籠状骨格10を形成するための材料であるFe、Co、Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子（以下、略記して「磁性-金属系ナノ粒子23」とも云う）材料を吸着、若しくはその場で成長させる。これにより、付着型の磁性粒子2（図2C参照）を得る。具体的には、鑄型粒子22の均一な分散液中で、磁性籠状骨格10を形成するための材料を溶解させた溶液を加え、これらを鑄型粒子22に吸着、若しくはその場で成長させる。加える磁性-金属系ナノ粒子23は、鑄型粒子22の表面の極性とは反対の極性のものとする。すなわち、磁性-金属系ナノ粒子23は、鑄型粒子22の表面の第1の極性とは反対の極性を有する第2の極性のものを用いる。

10

【0039】

磁性-金属系ナノ粒子23の形状は、特に限定されず、用途や目的に応じて不定形粉末、扁平状粉末、球状粉末、棒状粉末等を適宜選定することができる。磁性-金属系ナノ粒子23がブレンドの場合には、複数の形状のものが混在していてもよい。また、磁性-金属系ナノ粒子23内には、後述する焼結工程において、除去される成分が含まれていてもよい。

20

【0040】

磁性-金属系ナノ粒子23の平均粒径は、特に限定されないが、1nm以上とすることが好ましく、薬剤含有量の向上の観点から50nm以下とすることが好ましい。なお、磁性-金属系ナノ粒子23は、焼結前に磁性を帯びていることは必須ではなく、焼結により磁性特性を発現するものも含む。磁性-金属系ナノ粒子23の平均粒径は、磁性粒子含有製剤7の肥大化を抑制する観点から25nm以下とすることがより好ましく、15nm以下とすることが特に好ましい。Fe、Co、Niを含む磁性ナノ粒子の粒径は、小さくても高い磁気誘導特性を有する磁気異方性の高い材料が好ましい。磁性ナノ粒子の好ましい材料としては、FePt粒子や、FePt粒子と他の磁性金属元素を含むナノ粒子との複合体を挙げることができる。磁性ナノ粒子以外の磁性-金属系ナノ粒子23の平均粒径の好ましい範囲も、同様である。

30

【0041】

続いて、付着型の磁性粒子2を水熱反応により処理する。これにより、吸着、若しくはその場で成長させた磁性-金属系ナノ粒子23が融着することにより、融着型の磁性粒子3（図2D参照）を得る。水熱反応により、磁性籠状骨格10を得るまで焼結することにより、鑄型粒子22が除去し、図1Aに示すような中空の磁性粒子1を得る。

【0042】

水熱反応は、亜臨界状態とすることが好ましく、超臨界状態とすることが特に好ましい。亜臨界、又は超臨界状態の水中における水熱反応の条件としては、特に限定されないが、中空の磁性粒子1とするために、鑄型粒子の溶解除去が可能な条件とする。鑄型粒子の大きさが大きくなれば反応時間は長くなる。また、得られる磁性金属元素を含むナノ粒子の空隙率が小さければ反応時間が長くなる。鑄型材料の種類、大きさ、及び付着型の磁性粒子2におけるナノ粒子の被覆率に依存する。粒子径約300nmのシリカ微粒子の場合、例えば、400、37MPa、反応時間3時間などとすることができる。

40

【0043】

なお、本実施形態1においては、中空の磁性粒子1を得る製造方法を説明したが、用途に応じ、所望の磁性粒子を利用することができる。具体的には、磁性粒子として、付着型の磁性粒子2や融着型の磁性粒子3を製造することができる。また、鑄型粒子22のコー

50

ティング層のみを除去し、磁性籠状骨格10とプレ鑄型粒子21から構成される磁性粒子を用いることもできる。さらに、プレ鑄型粒子21のサイズを小さくさせたプレ鑄型粒子と磁性籠状骨格10とから構成される磁性粒子を用いることもできる。鑄型粒子の残存方法としては、上記水熱反応の条件を温和な条件に設定することにより、容易に製造することができる。

【0044】

本実施形態1によれば、新規構造の磁性粒子、及びその製造方法を提供することができる。本実施形態1に係る磁性粒子は、鑄型粒子の粒子径、粒子径分布、粒子形状をコントロールすることにより、中空の磁性粒子の粒径、中空径を制御することが可能であるという優れたメリットを有する。ニーズに応じた形状とすることが可能なため、様々な分野で応用展開することが期待できる。また、本実施形態1に係る磁性粒子によれば、金属材料により磁性粒子の骨格を形成しているため、優れた強度、耐熱性を有するという効果を奏する。

10

【0045】

なお、本実施形態1に係る磁性粒子1は、磁性籠状骨格10のみにより構成された例について説明したが、後述する実施形態のように薬剤等の他の成分や部材を含有させることも可能である。

【0046】

[実施形態2]

次に、磁性粒子含有製剤の一例について説明する。なお、以降の説明において、上記実施形態1と同一の要素部材は同一の符号を付し、適宜その説明を省略する。

20

【0047】

図3に、本実施形態2に係る磁性粒子含有製剤7の一例を示す概念図を示す。本実施形態2に係る磁性粒子含有製剤7は、薬剤内包型の磁性粒子6を被覆層40により被覆した構成より成る。ここで、薬剤内包型の磁性粒子6とは、中空の磁性粒子1内に薬剤30が含有されたものを総称するものとする。薬剤30の搭載量を高める観点からは、中空の磁性粒子1内に薬剤30が充填されている状態が好ましい。薬剤30は、特に制限なく適用することが可能である。

【0048】

本実施形態2に係る薬剤30は、広義の治療、診断、予防等の目的に適用される物質全般を含み、特に限定されない。薬剤の一例としては、抗癌剤、光感受性物質、遺伝子治療薬をはじめとする狭義の治療薬や、造影剤等の狭義の診断薬の他、ペプチド、タンパク質、核酸（例えば、DNA、RNA若しくはこれらの類似体、又は誘導體（例えば、ペプチド核酸、ホスホロチオエートDNA等））、糖、これらの複合体等を挙げることができる。なお、核酸は、一本鎖であると二本鎖であるとを問わず、形状も線状や環状等、特に限定されない。薬剤30には、上記以外の目的の物質（保存剤、安定剤、媒体）等が含まれていてもよい。

30

【0049】

磁性粒子含有製剤7の薬剤搭載量を高める観点からは、磁性籠状骨格10が骨格を維持できる範囲において空隙率が大きい方が好ましい。

40

【0050】

被覆層40は、薬剤内包型の磁性粒子6の少なくとも一部を被覆する。被覆層40の主成分を構成する膜の材料、及び製造方法は、特に制限なく利用することができる。被覆層40は、磁性籠状骨格10と相互作用をするものであってもよいし、磁性籠状骨格10内部に搭載した薬剤30と相互作用をするものであってもよい。磁性籠状骨格10の空隙率や、磁性籠状骨格10内に搭載する薬剤30などにより適宜選択することができる。

【0051】

被覆層40の主成分の好適な例としては、脂質膜、若しくは高分子膜を挙げることができる。好適な例として、脂質、界面活性剤、末端にアルコキシシリル基、クロロシリ基、イソシアナトシリル基、メルカプト基等を有するポリエチレングリコール等の高分子など

50

を挙げられる。

【 0 0 5 2 】

生体内利用を目的とした場合、毒性による有害事象回避のために、生体適合性を有する膜を適用することが好ましい。生体適合性材料としては、その名称の如く、対象となる生体に適合する材料であれば特に限定されないが、脂質膜、生体適合性ポリマー等を用いることが好ましい。

【 0 0 5 3 】

脂質膜の好適な例としては、中性脂質、陽性荷電脂質、陰性荷電脂質などを挙げることができる。中性脂質としては、例えば、ジアシルホスファチジルコリン、ジアシルホスファチジルエタノールアミン、コレステロール、セラミド、スフィンゴミエリン、セファリン、セレプロシド等が挙げられる。陽性荷電脂質としては、例えば、DOTAP (1,2-dioleoyloxy-3-trimethylammonio propane)、DC-6-14 (O,O'-ditetradecanoyl-N-(trimethylammonioacetyl)diethanolamine chloride)、DC-Chol (3beta-N-(N,N-dimethyl-aminoethane)carbamol cholesterol)、TMAG (N-(trimethylammonioacetyl)didoecyl-D-glutamate chloride)、DOTMA (N-2,3-di-oleoyloxypropyl-N,N,N-trimethylammonium)、DODAC (dioctadecyldimethylammonium chloride)、DDAB (didoecyl-ammonium bromide)、DOSPA (2,3-dioleoyloxy-N-[2(spermincarboxamido)ethyl]-N,N-dimethyl-1-propanaminum trifluoroacetate)等が挙げられる。

【 0 0 5 4 】

高分子膜の好適な例としては、ブロック共重合体 (スチレン-イソブレン-スチレン、スチレン-ブタンジエン-スチレン)、アルブミン、ドコサヘキサエン酸、ポリグルタミン酸、ポリエチレングリコール・ポリアスパラギン酸、ポリエチレングリコール・ポリアスパラギン酸の側鎖に疎水基・親水基の一方、若しくは両方を修飾したブロックコポリマー、ポリエチレングリコール・ポリ(ジエチレントリアミン)、ポリエチレングリコール-ポリ(-ベンジル アスパルテート)を挙げることができる。また、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリラクチド共重合体、ポリエチレンオキシド、ポリジオキサノン、ポリカプロラクトン、ポリホスファゼン、ポリアンヒドライド、ポリアミノ酸、セルロースアセテートブチレート、セルローストリアセテート、ポリアクリレート、ポリアクリルアミド、ポリウレタン、ポリシロキサン、ポリビニルピロリドン (PVP)、及びこれらの共重合体などが挙げられる。

【 0 0 5 5 】

さらに、生体適合性高分子膜に用いる合成高分子としては、水溶性モノマーの重合体又は水溶性高分子が挙げられる。水溶性モノマーの好適例としては、n-イソプロピルアクリルアミド、アクリルアミド、アクリル酸、メタクリル酸、ビニルピロリドン又はこれらの組み合わせが挙げられる。また、水溶性高分子の好適な例としては、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリアリルアミン、ポリビニルアミン、脂肪族及び芳香族ジイソシアナート、CNBrによりアミノ基を導入したPVA又はこれらの組み合わせを挙げることができる。なお、これらは一例であって、公知となっているものは全て使用できることは言うまでもない。

【 0 0 5 6 】

図4Aに、被覆層40の主成分を構成する膜として、両親媒性界面活性剤50からなる脂質膜41を用いた場合の部分拡大断面図を示す。図4Aに示す脂質膜41は、親水部51が表層側に配置され、疎水部52側が互いに向き合うように配置された2層膜構造となっている。

【 0 0 5 7 】

両親媒性界面活性剤50の種類としては、例えば、オレイン酸、リノレイン酸、リノレン酸等の炭素数18の脂溶性不飽和脂肪酸が好ましい。その中でも二重結合数が最小である、すなわち、酸化耐性の高いオレイン酸が好ましい。その他、オレイルアミン、チオールなども好適に使用できる。但し、被覆層の上述した条件を満たしていれば、界面活性剤の種類に何ら制限なく用いることができる。また、必要に応じて2種類以上の界面活性剤

10

20

30

40

50

を混合して用いることも可能である。

【0058】

図4Bに、脂質膜41の表面に親水性ポリマー42を修飾した被覆層40bの部分拡大概念図を示す。生体内利用を目的とする場合、磁性粒子含有製剤表面に親水性ポリマーを有することが好ましい。磁性粒子含有製剤表面に親水性ポリマーを修飾することにより血管内滞留時間を延長することが可能になる。

【0059】

親水性ポリマー42は、脂質膜41を構成する脂質の少なくとも一部に修飾することにより容易に表面に配置することができる。例えば、脂質が有する官能基と親水性ポリマー42が有する官能基とを反応させることにより、共有結合を介して結合させることができる。共有結合を形成可能な官能基の組み合わせとしては、例えば、アミノ基/カルボキシル基、アミノ基/ハロゲン化アシル基、アミノ基/N-ヒドロキシスクシンイミドエステル基、アミノ基/ベンゾトリアゾールカーボネート基、アミノ基/アルデヒド基、チオール基/マレイミド基、チオール基/ビニルスルホン基等が挙げられる。

【0060】

脂質膜41に対する親水性ポリマー42の含有量は、特に限定されないが、1~10% (モル比)、好ましくは7~10% (モル比)である。親水性ポリマーが修飾された脂質は、親水性ポリマー42の主鎖末端と結合する形態が好ましいが、側鎖と結合していてもよい。

【0061】

親水性ポリマー42の種類は特に限定されるものではなく、例えば、ポリアルキレングリコール(例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリテトラメチレングリコール、ポリヘキサメチレングリコール)、デキストラン、プルラン、フィコール、ポリビニルアルコール、スチレン-無水マレイン酸交互共重合体、ジビニルエーテル-無水マレイン酸交互共重合体、アミロース、アミロペクチン、キトサン、マンナン、シクロデキストリン、ペクチン、カラギーナン等が挙げられるが、ポリアルキレングリコールが好ましく、ポリエチレングリコールがさらに好ましい。

【0062】

親水性ポリマー42がポリアルキレングリコールである場合、その分子量は、通常300~10000、好ましくは1000~5000である。

【0063】

親水性ポリマー42には、アルキル基(例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基等)、アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基等)、ヒドロキシル基、カルボニル基、アルコキシカルボニル基、シアノ基等の置換基が導入されていてもよい。

【0064】

図4Cに、被覆層40c内に脂溶性薬剤31を内包した場合の一例を示す部分拡大断面図を示す。脂溶性薬剤31は、脂質膜41の疎水部52に内包されている。脂溶性薬剤31としては、例えば、クロリンe6(以下、「Ce6」と称する)エステル、カルモフル(フルオロウラシル系抗癌剤)、カンプトテシン、レチノイン酸、パクリタキセル等を挙げることができる。このように、被覆層内に薬剤を含有させることが可能である。また、薬剤が膜形成物質可能な物質である場合、被覆層40を構成する主成分膜を薬剤により構成することも可能である。

【0065】

図4Dに、被覆層40dを構成する脂質膜41dの構成として、疎水部52が表層側に配置され、親水部51側が互いに向き合うように配置された2層膜構造である場合の部分拡大断面図を示す。疎水部52に親水性ポリマー42dを修飾させることにより血管内滞留時間を延長させることが可能となる。

10

20

30

40

50

【0066】

図4Eに、被覆層40eを構成する脂質膜41eとして、リン脂質60を用いた場合の例について説明する。図4Eに示す脂質膜41eは、親水部61が表層側に配置され、疎水部62側が互いに向き合うように配置された2層膜構造となっている。

【0067】

本発明において用いられるリン脂質としては、例えば、卵黄レシチン、大豆レシチン、カルジオリピン、スフィンゴミエリン、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルコリン（例えば、ジオレオイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン等）、ホスファチジルグリセロール（例えば、ジオレオイルホスファチジルグリセロール、ジラウロイルホスファチジルグリセロール、ジミリストイルホスファチジルグリセロール、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセロール等）、ホスファチジルエタノールアミン（例えば、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン、ジラウロイルホスファチジルエタノールアミン、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン等）及びこれらの水素添加物等が挙げられる。リン脂質は通常、単独で使用されるが、2種以上併用して混合使用してもよい。なお、用いる薬剤がリン脂質である場合には、被覆層40を薬剤により構成することができる。磁性籠状骨格10内に薬剤を搭載するとともに、被覆層40も薬剤により構成することにより、薬剤の搭載量を多くすることができるというメリットを有する。

10

20

【0068】

被覆層40を構成する分子としては、上述した分子の他、糖脂質、コレステロール、脂肪酸などを用いてもよい。糖脂質の例としては、例えば、スフィンゴ糖脂質（例えば、ガンクリオシド、ガラクトシルセレブロシド、ラクトシルセレブロシド等）、グリセロ糖脂質（例えば、スルホキシリボシルグリセリド、ジグリコシルジグリセリド、ジガラクトシルジグリセリド、ガラクトシルジグリセリド、グリコシルジグリセリド等）等が挙げられる。

【0069】

コレステロールの例としては、例えば、動物由来ステロール（例えば、コレステロール、コレステロールコハク酸、ラノステロール、ジヒドロラノステロール、デスモステロール、ジヒドロコレステロール等）、植物由来ステロール（フィトステロール）（例えば、スチグマステロール、シトステロール、カンペステロール、ブラシカステロール等）、微生物由来ステロール（例えば、チモステロール、エルゴステロール等）等が挙げられる。

30

【0070】

飽和又は不飽和の脂肪酸としては、例えば、パルミチン酸、オレイン酸、ステアリン酸、アラキドン酸、ミリスチン酸等の炭素数12~20の不飽和、又は飽和の脂肪酸が挙げられる。

【0071】

なお、図4A~図4Eの被覆層の構成は一例であって、本発明の趣旨を逸脱しない範囲で種々の変形が可能である。例えば、被覆層40は、上述したように脂質膜に限定されるものではなく、上記条件を満たす範囲で種々の材料を適用することができる。例えば、抗体などの生理機能性物質や抗腫瘍活性物質などを結合させてもよい。被覆層は、単層膜に限定されず、二層膜等の多層膜構造としてもよい。

40

【0072】

本発明に係る磁性粒子含有製剤7の粒径は、標的部位や目的に応じて任意に設定可能である。磁性粒子含有製剤7の平均粒子径は、特に限定されないが、5nm以上、3000nm以下であることが好ましい。但し、生体内の血管系を循環させる場合には、毛細血管（最小で約5μm程度）をぎりぎり通過する程度のサイズとすると、肝臓などの細網内皮系に取り込まれやすくなり、効率が低下するという問題がある。また、粒子径がマイクロ

50

サイズとなると、製造工程中に沈殿が生じやすくなるという問題もある。一方、粒子径が小さすぎても腎臓の過作用により尿から排出されてしまう。このため、磁性粒子含有製剤 7 は、ナノ粒子であることが好ましい。長期血中滞留の観点からは、500 nm 以下、腎排泄防止の観点からは 2 nm 以上とすることが好ましい。被覆層 40 の膜厚は、特に限定されないが、2 分子膜の場合には通常、5 nm 以上、30 nm 以下程度である。

【0073】

次に、本発明の磁性粒子含有製剤 7 の製造方法の一例について説明する。ここでは、被覆層 40 として脂質膜を適用した例について説明する。まず、骨格となる中空の磁性粒子 1 を製造する。製造方法は、例えば、上記実施形態 1 で述べた方法により製造することができる。

10

【0074】

次いで、中空の磁性粒子 1 内に薬剤 30 を内包させることにより、薬剤内包型の磁性粒子 6 を調製する。次いで、被覆層 40 により薬剤内包型の磁性粒子 6 をコーティングする。

【0075】

水溶性の薬剤を用いる場合、薬剤を水や水溶液等の溶媒中に溶解させる。そして、これに中空磁性粒子を加えて分散させた後、溶媒を留去して混合物を得る。得られた混合物を、薬剤が不溶、又は微溶の有機溶媒に超音波攪拌等で分散させる。次いで、これに脂質膜を形成する物質を加えて攪拌する。このとき、予め有機溶剤に脂質膜を形成する物質を溶解させておいてもよい。有機溶媒を留去した後に、水や生理食塩水に超音波攪拌等で再分散させることにより、磁性粒子含有製剤 7 が得られる。

20

【0076】

磁気誘導薬物伝送システムに用いる場合、予め、分散水溶液に所定の磁場を示す磁石を近づけて、集積性のよい磁性粒子含有製剤を回収して、生理食塩水等に再分散させてもよい。

【0077】

有機溶剤に可溶性薬剤を用いる場合、薬剤 30 を有機溶媒中に溶解させる。そして、これに中空の磁性粒子 1 を加えて分散させた後に、溶媒を留去して混合物を得る。微量の有機溶媒に溶解させた脂質分子と、上記工程により得た混合物に、水又は生理食塩水を加え、超音波攪拌等により分散させる。これにより、薬剤が導入された磁性粒子含有製剤が得られる。必要に応じて、分散水溶液に所定の磁場を示す磁石を近づけて、磁気誘導特性に優れた磁性粒子含有製剤 7 のみを回収して、生理食塩水等に再分散させてもよい。

30

【0078】

また、予め生体適合性に優れた分子や高分子で中空の磁性粒子表面を修飾して、上記のように薬剤を加えてもよい。この場合、脂質膜を形成する分子や高分子を加えなくてもよい。これらの製造工程により、中空の磁性粒子の内部、若しくは被覆層の少なくともいずれかに薬剤を含有する磁性粒子含有製剤 7 を得ることができる。

【0079】

被覆層 40 の形成は、例えば、本発明者の並木らが提案した上記非特許文献 3、上記特許文献 5 の方法に従って形成することができる。

40

【0080】

なお、上記製造方法は一例であって、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において種々の方法を適用することが可能である。被覆層 40 の主成分を構成する膜として高分子膜を用いる場合には、薬剤内包型の磁性粒子 6 に被覆させる工程を経ることにより製造することができる。

【0081】

なお、水溶性薬剤には、緩衝塩（例えば、リン酸緩衝塩、クエン酸緩衝塩、酢酸緩衝塩等）、糖類、多価アルコール、水溶性高分子、非イオン性界面活性剤、抗酸化剤、水和促進剤、pH 調整剤等を適宜用いることができる。脂溶性薬剤においても同様に、調整剤、保存剤等を適宜用いることができる。

50

【0082】

また、薬剤導入率は、例えば、磁性粒子含有製剤を熱重量分析することにより求めることができる。より具体的には、脂質等の被覆層の分解温度以下の重量減少量を求めることにより、薬剤導入率を求めることができる。また、予め薬剤のごく一部に蛍光色素（水溶性薬剤であれば水溶性蛍光色素、脂溶性薬剤であれば脂溶性蛍光色素）を混入させ、磁性粒子含有製剤を精製して分散させた後に、励起波長光を照射して、蛍光強度を測定することにより間接的に定量してもよい。また、放射性同位元素を用いて薬剤を標識する方法を用いてもよい。

【0083】

また、上記非特許文献3に開示したように、脂質膜外層の定量については、リン脂質の場合、マラカイトグリーン試薬（BIOMOL GREEN Reagent: BIOMOL Research laboratories, PA, USA）でリン脂質をリン酸に分解して定量することが可能である。また、コレステロールの場合、コレステロール定量化キット（Calbiochem, Darmstadt, Germany）を用いて定量することができる。

10

【0084】

図5は、図3Aの磁性粒子含有製剤7と、これと静電相互作用などにより自己会合可能な複合形成体70とからなる会合型の磁性粒子含有製剤8の模式的概念図である。説明の便宜上、内部を可視化するように複合形成体70を透明体として表記する。図5に示すように、複合形成体70を磁性粒子含有製剤7の外側に設けることも可能である。複合形成体70は、内部に薬剤を内包することができる。また、複合形成体70自体が薬剤であつてもよい。磁性粒子含有製剤7内には薬剤を設けずに、複合形成体70のみに薬剤を搭載することも可能である。また、複合形成体70に薬剤を搭載せず、別の機能を持たせることも可能である。

20

【0085】

送達を目的とする物質が核酸である場合、被覆層40の主成分を構成する膜を陽性荷電脂質により構成し、陰性荷電をもつ核酸を複合形成体70とし、これらの静電的相互作用を介して、磁性粒子含有製剤7と核酸からなる会合型の磁性粒子含有製剤8を形成することができる（上記特許文献5参照）。この場合において、磁性粒子含有製剤7内にも薬剤を含ませれば、薬剤搭載量の大幅な増加を図ることができる。なお、図5の磁性粒子含有製剤と薬剤を含有する複合形成体の形成方法は、一例であつて、これに限定されるものではない。

30

【0086】

上記磁性粒子含有製剤7、会合型の磁性粒子含有製剤8は、一例であつて、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において種々の変形が可能である。

【0087】

本実施形態2によれば、親水部と親和性の高い薬剤、疎水部と親和性の高い薬剤など、薬剤の特性に応じて個別具体的に剤形を設計することが可能となる。薬剤は、前述したとおり、薬剤内包型の磁性粒子6、被覆層40に含有させることができる。被覆層40に含有する薬剤は、主成分を構成する分子に内包されたものであつてもよいし、主成分を構成する分子自体であつてもよい。

40

【0088】

上記のように構成された磁性粒子含有製剤7は、公知の磁気送達システムを利用して、生体内などの治療や診断に適用することができる。例えば、上記特許文献4のように外部磁場を利用して、生体内に磁性粒子含有製剤7を送達することができる。また、図6の概念図に示すように、被検体80の患部である胃81等に磁気照射装置82を設置し、磁性粒子含有製剤7を含む薬84を注射83により血液中に注入するなどの方法を採用することができる。血液中に注入された磁性を帯びた薬物が磁気照射装置82の磁力により患部に集積される。磁気照射装置82としては、本発明者の並木らが提案した上記特許文献5や、特願2008-304288号などの技術を好適に適用することができる。

【0089】

50

磁性粒子含有製剤7を送達すべき標的細胞が由来する生物種は、例えば、動物、植物、微生物等、特に限定されることはないが、動物由来であることが好ましく、例えば、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット等、哺乳動物であることがより好ましい。また、該標的細胞の種類は、例えば、体細胞、生殖細胞、幹細胞又はこれらの培養細胞等、特に限定されない。

【0090】

磁性粒子含有製剤7は、生体内、生体外のいずれにおいても使用することができる。生体内で使用する場合、投与経路としては、例えば、静脈内、動脈内、門脈内、実質臓器内（例えば、脳、目、甲状腺、乳腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣、精巣等）、管腔臓器の管腔内（例えば、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸、胆嚢、尿管、膀胱内等）、脳脊髄腔内、胸腔内、腹腔内、筋肉内、関節内、皮下、皮内等、特に限定されない。

10

【0091】

目的物質を結合した、又は、目的物質との複合体を形成した磁性粒子含有製剤7の標的細胞への送達後、該標的細胞による磁性粒子含有製剤7の取り込み効率を向上させるため、必要に応じて、細胞膜表面の受容体と結合可能な物質（例えば、抗体あるいはその断片（例えば、Fab断片、F(ab)'₂断片、単鎖抗体等）、インスリン、トランスフェリン、葉酸、ヒアルロン酸、糖鎖、アポリポタンパク（例えば、アポA-1、アポB-48、アポB-100、アポE等）、成長因子（例えば、上皮成長因子、肝細胞成長因子、線維芽細胞成長因子、インスリン様成長因子等）等、特に限定されることなく磁性粒子含有製剤7表面に結合することが可能である。

20

【0092】

従来、磁性金属元素を含むナノ粒子を含有させた剤形において、薬剤含有率を高めることが難しかった。本実施形態2によれば、骨格である磁性籠状骨格10に空隙11を設けて、その内部に薬剤を搭載する構成としているので、薬剤含有率を高めることが可能である。

【0093】

また、本実施形態2によれば、磁性ナノ粒子が剤形の中心部に配置されている場合や剤形に均一に分散されている場合に比して、磁気応答効率を高めることができる。また、磁気応答効率の向上に伴って、剤形中に含有させる磁性金属元素の必要量を減らすことが可能となる。その結果、薬剤の搭載量を増やすことも可能となる。

30

【0094】

さらに、本実施形態2によれば、被覆層40の主成分を構成する膜を薬剤により構成すれば、薬剤搭載量のさらなる向上を図ることができる。この場合、薬剤内包型の磁性粒子6に含有させる薬剤と、被覆層40に含有させる薬剤を別個独立に設計することが可能であるため、複数の薬剤を含有させたい用途等にも好適である。本発明によれば、薬剤搭載量を高めることが可能であり、かつ、設計自由度を高めることができるという優れた効果を有する。

【0095】

また、本実施形態2によれば、主原料として好適なリン脂質や両親媒性界面活性剤は、毒性を回避することが容易である。しかも、選択可能な脂質は無数に存在するので、脂質の種類、組み合わせ及び比率の選択により、薬物送達システムの高性能化が容易である。さらに、脂質を主な原料とするナノ粒子を用いたドラッグデリバリーシステム、遺伝子治療の臨床試験は、これまでも数多く存在するというメリットもある。

40

【0096】

さらに、磁性粒子含有製剤7と薬剤を含有する複合形成体よりなる会合型の磁性粒子含有製剤8を適用することにより、磁性特性を利用した薬物送達システムを利用可能な薬剤の種類をさらに増加させることが期待できる。また、この場合において、磁性粒子含有製剤7内にも薬剤を含ませれば、薬剤搭載量の大幅な増加を図ることができる。

【0097】

50

本実施形態 2 によれば、磁性粒子含有製剤 7 を血液等に投与し、病巣部である患部を磁場環境下におくことにより、直接的かつ効率的に薬剤を送達して集積させることができる。このため、治療の効果の飛躍的向上が期待できる。また、本発明によれば、磁場環境下に集積させるシステムを用いているので、標的部以外に組織・臓器に障害をきたす可能性を最小限にとどめることができる。従って、毒性が強く、治療域が極めて狭くて副作用により薬剤の投与を制限せざるを得なかった治療などに、本実施形態 2 に係る磁性粒子含有製剤は特に有用である。

【 0 0 9 8 】

[実施形態 3]

次に、上記実施形態 2 とは異なる磁性粒子含有製剤の一例について説明する。上記実施形態 2 に係る磁性粒子含有製剤 7 においては、少なくとも薬剤成分を中空の磁性粒子 1 内に内包させていたが、本実施形態 3 に係る磁性粒子含有製剤は、少なくとも薬剤を被覆層に含有させている点において相違する。

10

【 0 0 9 9 】

図 7 に、本実施形態 3 に係る磁性粒子含有製剤 7 m の被覆層 4 0 m の部分拡大図を示す。同図に示すように、被覆層 4 0 m は、脂質膜 4 1 m に抗腫瘍活性物質 4 5 が結合されている。これにより、本実施形態 3 に係る磁性粒子含有製剤 7 m は、腫瘍部に検出用として送達されるだけでなく、腫瘍組織に特異的に作用することができる。従って、腫瘍組織の検出能に優れた造影剤として用いることができる。また、交番磁場照射、又は超音波照射などのエネルギー照射を用いた温熱療法により、腫瘍組織の温度を局部的に上昇させることができる。さらに、磁性粒子内、若しくは被覆層に治療用の薬剤を含有させておくことにより、腫瘍組織に作用する治療剤として用いることができる。これらは、任意に併用することが可能である。

20

【 0 1 0 0 】

磁性粒子含有製剤 7 m の内部は、前述したように治療用の薬剤を含有させてもよいし、被覆層 4 0 m の形成を促す物質を充填したり、中空としたりしてもよい。また、用いる磁性粒子として、中空の磁性粒子 1 に代えて、付着型の磁性粒子 2、融着型の磁性粒子 3 を適用することも可能である。

【 0 1 0 1 】

なお、本実施形態 3 においては、被覆層 4 0 m に抗腫瘍活性物質 4 5 を結合させる例を説明したが、薬理活性物質、遺伝子導入媒介物質、免疫増強物質、生理機能性物質、細胞融合物質等から選らばれる生理活性物質、治療剤などを脂質膜 4 1 m 等に結合させることも可能である。

30

【 0 1 0 2 】

本発明に係る磁性粒子（中空の磁性粒子 1、付着型の磁性粒子 2、融着型の磁性粒子 3）、及び磁性粒子含有製剤（磁性粒子含有製剤 7 の他、薬剤内包型の磁性粒子 6、会合型の磁性粒子含有製剤 8 も含む）は、一例であって、本発明の趣旨を逸脱しない範囲において、種々の変形が可能である。また、医用分野にとどまらず、電子材料分野、化学分野等において広範に適用することができる。

【 0 1 0 3 】

40

< 実施例 >

以下、本発明を具体的実施例により更に詳細に説明する。但し、本発明は、以下の実施例に何ら限定されるものではない。

【 0 1 0 4 】

（実施例 1；付着型の磁性粒子 2 A の合成）

正のゼータ電位を有する鋳型粒子を以下の方法により調製した。まず、プレ鋳型粒子であるシリカ粒子（日本触媒社製シーホスター K E - P 3 0、直径 0.28 μm ）0.64 g と脱イオン水 80 ml を 100 ml ビーカーに入れ、10 分間ホモジナイザーで分散処理することにより、シリカ粒子の水分散液を得た。

【 0 1 0 5 】

50

次いで、ポリ(塩化ジアリルジメチルアンモニウム)(以下、「PDDA」と略記する)重量平均分子量 M_w 100000~200000、Sigma-Aldrich社製)1.5gと脱イオン水28.5gを遠沈管に入れた。この遠沈管を、超音波洗浄機により10分間超音波照射してPDDAを溶解させた。このPDDA水溶液に、シリカ粒子水分散液5mlを超音波照射しながら滴下した。滴下終了後、さらに超音波照射下で10分間放置した。回転数10000rpm、時間10分間の条件で脱イオン水による遠心分離精製を3回繰返し、シリカ粒子に吸着しなかったPDDAを除去した。これにより、5mlの脱イオン水に分散させたPDDA被覆シリカ粒子(鑄型粒子)の水分散液を得た。

【0106】

この水分散液を10mmol/dm³のNaCl水溶液に加え、大塚電子社製ゼータ電位計(ELS8000)によりPDDA被覆シリカ粒子のゼータ電位を25°Cで測定した。ゼータ電位は、+60mVであり、未修飾のシリカ粒子のゼータ電位-30mVから電位が反転したことを確認した。すなわち、シリカ粒子が、カチオン性ポリマーのPDDAにより被覆されていることを確認した。以後、このように調製したPDDA被覆シリカ粒子を「PDDA/SiO₂-OH」と表記する。

10

【0107】

次いで、FePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子(付着型の磁性粒子)の合成を行った。テトラエチレングルコール(Sigma-Aldrich社製)50ml、上述した工程で得たPDDA/SiO₂-OH水分散液5ml(計算により求めたSiO₂の含有量;0.04g)を100mlのナス型フラスコに加え、エバポレーションにより水を除去した。フラスコの内容物を100mlの三口フラスコに移し替え、鉄(III)エトキシド(Alfa Aesar社製)0.086g(0.45mmol)、アセチルアセトナト白金(II)(Sigma-Aldrich社製)0.196g(0.500mmol)を加え、窒素ガス雰囲気下にした後、室温で24時間攪拌した。窒素ガス雰囲気下、回転数200rpmで攪拌しながら、10°C毎分室温から230°Cまで昇温して、230°Cで2時間加熱した。室温まで放冷後、エタノールを用いた遠心分離を3回繰返し、その後20mlの脱イオン水に分散させることにより、FePt磁性-金属系ナノ粒子23Aが付着したFePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子の水分散液を調製した。FePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子の収量は、0.088gであった。

20

【0108】

図8Aに、FePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子(付着型の磁性粒子)の透過型電子顕微鏡像を示す。

30

【0109】

(実施例2)FePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子(付着型の磁性粒子)の合成の際、PDDA/SiO₂-OH水分散液の添加量を10ml(計算により求めたSiO₂の含有量;0.08g)に変更した以外は、上記実施例1と同様の方法にて、FePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子の水分散液を調製した。FePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子の収量は、0.056gであった。図8Bに、実施例2で得られたFePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子の透過型電子顕微鏡像を示す。

40

【0110】

(実施例3)FePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子(付着型の磁性粒子)の合成の際、PDDA/SiO₂-OH水分散液の添加量を25ml(計算により求めたSiO₂の含有量;0.2g)に変更した以外は、上記実施例1と同様の方法にて、FePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子の水分散液を調製した。FePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子の収量は、0.082gであった。図8Cに、実施例3で得られたFePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子の透過型電子顕微鏡像を示す。

【0111】

(実施例4)FePtナノ粒子吸着PDDA被覆シリカ粒子(付着型の磁性粒子)の合成の際、PDDA/SiO₂-OH水分散液の添加量を2.5ml(計算により求めたSiO₂の含有量;0.02g)に変更した以外は、上記実施例1と同様の方法にて、FeP

50

t ナノ粒子吸着 P D D A 被覆シリカ粒子の水分散液を調製した。F e P t ナノ粒子吸着 P D D A 被覆シリカ粒子の収量は、0.044 g であった。図 8 D に、実施例 4 で得られた F e P t ナノ粒子吸着 P D D A 被覆シリカ粒子の透過型電子顕微鏡像を示す。

【0112】

(実施例 5) F e P t ナノ粒子吸着 P D D A 被覆シリカ粒子(付着型の磁性粒子)の合成の際、P D D A / S i O₂ - O H 水分散液の添加量を 1 m l (計算により求めた S i O₂ の含有量; 0.008 g)に変更した以外は、上記実施例 1 と同様の方法にて、F e P t ナノ粒子吸着 P D D A 被覆シリカ粒子の水分散液を調製した。F e P t ナノ粒子吸着 P D D A 被覆シリカ粒子の収量は、0.032 g であった。図 8 E に、実施例 5 で得られた F e P t ナノ粒子吸着 P D D A 被覆シリカ粒子の透過型電子顕微鏡像を示す。

10

【0113】

(実施例 6)

プレ鑄型粒子であるシリカ粒子(日本触媒社製シーホスター K E - P 3 0、直径 0.28 μ m) 1.6 g とエタノール 8 0 m l を 1 0 0 m l ビーカーに入れ、10 分間ホモジナイザーで分散処理することにより、シリカ粒子のエタノール分散液を得た。3 - アミノプロピルトリエトキシシラン(以下、「A P T E」と略記する) 1 0 0 m g 滴下し、さらにホモジナイザーで 5 分間処理した後、4 0 ° で 2 4 時間スターラーを用いて攪拌した。反応後、エタノールで 3 回遠心分離精製を行い、2 0 0 m l のエタノールに再分散させ、P D D A の代わりに、修飾基としてアミノプロピル基を有する A P E T 被覆シリカ粒子(A P E T / S i O₂ - O H)のエタノール分散液 2 0 0 m l を得た。1 0 m m o l / d m⁻³ の N a C l 溶液中でゼータ電位を測定(25 °)した結果、ゼータ電位は + 5 0 m V であった。これより、シリカ微粒子の表面がアミノプロピル基で被覆されていることを確認した。

20

【0114】

次いで、実施例 1 における P D D A / S i O₂ - O H 水分散液 5 m l (計算により求めた S i O₂ の含有量; 0.04 g)を加える代わりに、A P T E / S i O₂ - O H 水分散液 5 m l (計算により求めた S i O₂ の含有量; 0.04 g)を用いた以外の条件は、実施例 1 と同様とし、F e P t ナノ粒子吸着 A P T E 被覆シリカ粒子の水分散液を調製した。F e P t ナノ粒子吸着 A P T E 被覆シリカ粒子の収量は、0.112 g であった。図 8 F に、実施例 6 で得られた F e P t ナノ粒子吸着 A P T E 被覆シリカ粒子の透過型電子顕微鏡像を示す。

30

【0115】

(比較例 1) 実施例 1 における P D D A / S i O₂ - O H 水分散液 5 m l (計算により求めた S i O₂ の含有量; 0.04 g)を加える代わりに、シリカ粒子(日本触媒社製シーホスター K E - P 3 0)の水分散液 5 m l (計算により求めた S i O₂ の含有量; 0.04 g)以外の条件は、実施例 1 と同様とし、F e P t ナノ粒子吸着 A P T E 被覆シリカ粒子の水分散液を調製した。1 0 m m o l / d m⁻³ の N a C l 溶液中でゼータ電位を測定(25 °)したところ、- 3 3 m V という値が得られた。図 1 7 A に、比較例 1 で得られたシリカ粒子の透過型電子顕微鏡像を示す。これより、負のゼータ電位を示すシリカ微粒子表面に F e P t ナノ粒子が吸着せず、付着型の磁性粒子が得られないことがわかる。

40

【0116】

(比較例 2) 実施例 6 における 3 - アミノプロピルトリエトキシシランの代わりに 3 - メルカプトプロピルトリエトキシシラン(以下、「M P T E」と略記する) 1 0 0 m g を用いて行う以外、実施例 6 と同様の方法により 3 - メルカプトプロピルトリエトキシシラン被覆シリカ粒子(M P T E / S i O₂ - O H)を得た。ゼータ電位は、- 2 0 m V であった。そして、実施例 1 と同様の方法により、F e P t ナノ粒子吸着 M P T E 被覆シリカ粒子の水分散液を調製した。図 1 7 B に、比較例 2 で得られた F e P t ナノ粒子吸着 M P T E 被覆シリカ粒子の透過型電子顕微鏡像を示す。

【0117】

実施例 1 ~ 6 においては、芯材であるプレ鑄型粒子のシリカ粒子に黒色の F e P t ナノ

50

粒子が吸着していることがわかる。一方、比較例 1 においては、シリカ粒子に F e P t ナノ粒子が付着していないことがわかる。これより、鑄型粒子と金属系ナノ粒子とは異極性とすることが必要であることがわかる。また、比較例 2 においては、チオール修飾シリカ粒子に、F e P t ナノ粒子が付着していないことがわかる。負のゼータ電位のチオール修飾の場合には、付着型の磁性粒子が得られないことがわかる。

【 0 1 1 8 】

(実施例 7 ; 中空の磁性粒子 1 A の合成)

上記実施例 1 により得られた F e P t ナノ粒子吸着 P D D A 被覆シリカ粒子 (付着型の磁性粒子) の水分散液を、超音波洗浄機を用いて超音波下で再分散させた。20 m l のうち 5 m l を耐圧硝子工業社製の密閉型超臨界反応容器 T S C - 0 0 1 1 (容積 1 1 m l) に入れ、トルクレンチで密栓した。密栓した反応容器を 4 0 0 ° C に予め加熱した電気炉に入れ、圧力約 3 7 M P a の条件下で 3 時間加熱処理を施した。反応容器を水槽に入れ、急冷した。反応容器の栓を開け、超音波処理を施した後に、F e P t - 中空磁性粒子 (磁性粒子 1 A) の水分散液を得た。

10

【 0 1 1 9 】

図 9 A に、F e P t - 中空磁性粒子 (磁性粒子 1 A) の 1 0 0 k e V の透過型電子顕微鏡 (日立 H 7 1 0 0 透過型電子顕微鏡) 像を示す。同図より、芯材のシリカ粒子が溶解して除去されていることがわかる。また、F e P t ナノ粒子同士が融着して、表面に空隙を有する磁性籠状骨格 1 0 A が形成されていることがわかる。

20

【 0 1 2 0 】

次に、F e P t - 中空磁性粒子の空隙率を測定した。図 9 B の透過型電子顕微鏡像は、中空の磁性粒子を 2 次元平面に投影した像である。これを 1 0 0 k e V の透過型電子顕微鏡 (日立 H 7 1 0 0 透過型電子顕微鏡) によって画像処理し、白黒二値化した。この際、最低の明るさと最高の明るさを規格化し、明度が 8 0 % 以上となるものを白色と定義し、凡その輪郭 (円形) の形状の面積に対する電子線透過部 (上記白黒二値化により、白色と判定された領域) の面積の百分率を算出した。その結果、中空磁性粒子の輪郭内の全面積が 1 7 9 2 0 6 ピクセル、透過部が 4 9 7 7 ピクセルであり、空隙率 2 . 7 8 % と算出された。

【 0 1 2 1 】

(実施例 8 ; 中空の磁性粒子 1 B の合成)

30

【 0 1 2 2 】

上記実施例 3 により得られた F e P t ナノ粒子吸着 P D D A 被覆シリカ粒子 (付着型の磁性粒子) の水分散液を用意し、上記実施例 7 と同様の方法により、F e P t - 中空磁性粒子 (磁性粒子 1 B) の水分散液を得た。

【 0 1 2 3 】

図 1 0 A に、F e P t - 中空磁性粒子 (磁性粒子 1 A) の 1 0 0 k e V の透過型電子顕微鏡像を示す。同図より、芯材のシリカ粒子が溶解して除去されていることがわかる。また、F e P t ナノ粒子同士が融着して、表面に空隙を有する磁性籠状骨格 1 0 B が形成されていることがわかる。

40

【 0 1 2 4 】

図 1 0 B の透過型電子顕微鏡像は、中空の磁性粒子を 2 次元平面に投影した像である。この磁性粒子の空隙率を、実施例 7 と同様の方法によって算出した。その結果、中空の磁性粒子の輪郭内の全面積が 1 7 0 3 4 9 ピクセル、透過部が 1 7 3 6 7 ピクセルであり、空隙率 1 0 . 2 % と算出された。

【 0 1 2 5 】

(実施例 9 : 磁性粒子含有製剤の調製)

上記実施例 7 で得られた F e P t - 中空磁性粒子 (磁性粒子 1 A) 内部に各種抗癌剤を封入し、磁性籠状骨格を脂質膜で密封することにより癌治療用強磁性ナノ粒子を作製した。具体的には、水熱処理後の F e P t - 中空磁性粒子分散液を、蒸留水を用いて透析・精製した。得られた F e P t - 中空磁性粒子分散液に各種抗癌剤を添加後、さらにリン脂質

50

であるホスファチジルコリンを溶解したクロロホルム溶液を加えた。

【0126】

混合液を超音波攪拌しながら、ロータリーエバポレーターを用いて10mmHg程度まで急激に減圧した。上記工程等を経て、磁性籠状骨格がリン脂質で覆われ、骨格内部に抗癌剤を有する癌治療用強磁性ナノ粒子（磁性粒子含有製剤7A）を作製した。

【0127】

図11Aに、FePt-中空磁性粒子（磁性粒子1A）内部に抗癌剤のドキソルビシンを密封した癌治療用ナノ粒子である磁性粒子含有製剤7Aの透過型電子顕微鏡像を、図11Bに、その骨格表面の脂質膜よりなる被覆層40A近傍の拡大透過型電子顕微鏡像を示す。これらの図中のスケールバーは20nmに相当する。

10

【0128】

得られた磁性粒子含有製剤7Aの粒子を透過型電子顕微鏡観察により測定したところ、平均外径352nm、平均脂質膜厚8nm、磁性骨格厚18nm、平均内径300nmであった。磁性粒子含有製剤7Aの体積に対し、磁性籠状骨格10Aの内部の体積を求めたところ、61.9%であった。換言すると、薬剤搭載率は、61.9%であった。但し、計算の便宜上、磁性籠状骨格10Aの空隙率を0%として算出した。従って、実際には、前述の薬剤搭載率よりも高いと考えられる。

【0129】

次に、上記癌治療用ナノ粒子である磁性粒子含有製剤7Aの磁気誘導を行った結果について説明する。96ウェルプレートのウェル（A）に癌治療用ナノ粒子分散液200 μ lを入れ、500mTのネオジウム磁石をウェル（A）底面に設置し、5分後に上清100 μ lをウェル（B）に移した。次いで、プレートをドキソルビシンの励起波長480nm、蛍光波長580nmで観察することにより、ウェル（A）における磁性粒子含有製剤7Aの磁気集積特性を確認した（図12参照）。

20

【0130】

（実施例10）

実施例7で得られたFePt-中空磁性粒子（磁性粒子1A）を、蒸留水を用いて透析・精製後、エタノールで洗浄・凍結乾燥を行った。得られた乾燥FePt-中空磁性粒子粉末と、抗癌剤のドキソルビシン水溶液（100 μ g/ml）を良く混合し、ナス型フラスコに入れ、ロータリーエバポレーターに接続し、高真空条件（10mmHg程度）にすることにより、中空磁性粒子内部の空気をドキソルビシン水溶液に完全に置換した。次いで、リン脂質であるホスファチジルコリンを溶解したクロロホルム溶液を加えた。混合液を超音波攪拌しながら、ロータリーエバポレーターを用いて10mmHg程度まで急激に減圧した。上記工程等を経て、磁性籠状骨格がリン脂質で覆われ、骨格内部に抗癌剤を有する癌治療用強磁性ナノ粒子（磁性粒子含有製剤7A）を作製した。さらに、磁力により、リン脂質で覆われた癌治療用強磁性ナノ粒子を集積し、磁性籠状骨格を含まないリン脂質のみからなるリポソームを除去・精製した。引き続き、精製試料の一部をとり、クロロホルムを加え超音波処理、遠心分離することにより、水層（上層）、クロロホルム層（下層）に分離させた。この処理により、リン脂質被膜はクロロホルム層に溶解、ドキソルビシンは水層に溶解した。

30

40

【0131】

ドキソルビシンを含む水層を、励起波長/蛍光波長=510nm/550nmにて、蛍光強度を測定し、あらかじめ既知量のドキソルビシンにより作成した検量線から、ドキソルビシン含有量を決定し、1 μ g/mlのドキソルビシンを含む癌治療用強磁性ナノ粒子分散液を細胞に加えた。濃度は、10%胎児ウシ血清/細胞培養液RPMI1640で希釈することにより調整した。次に、胃癌細胞株MKN-45とこの癌治療用強磁性ナノ粒子を15分間インキュベーションした。この際、容器の底面にネオジウム磁石を設置した。15分後に磁石を外し、培養液で細胞を洗浄後、培養液に置き換えて培養した。インキュベーションと培養の合計時間が計4日間となるようにした。

【0132】

50

(比較例 3)

容器の底面にネオジウム磁石を設置しない以外は、上記実施例 10 と同様の方法・条件とした。

【0133】

(比較例 4)

F e P t -中空磁性粒子分散液に、抗癌剤のドキソルピシンを添加しない点以外は、上記実施例 10 と同様とした。

【0134】

(比較例 5)

容器の底面にネオジウム磁石を設置しない以外は、上記比較例 4 と同様の方法・条件とした。

10

【0135】

図 13A に、実施例 10 及び比較例 3 ~ 5 のサンプルについて、それぞれ 6 回実験を行った際の細胞生存率 % の平均値と標準偏差のグラフを示す。図 13A より、実施例 10 においては、細胞生存率が 25.7% であったのに対し、比較例 3 ~ 比較例 5 においては、細胞生存率が 90% 以上であった。すなわち、実施例 10 においては、胃癌細胞株 MNK - 45 に対して優れた抗腫瘍効果を発揮することがわかった。比較例 3 においては、ネオジウム磁石を設置しない点以外は、実施例 10 と共通しているが、細胞生存率が高かった。これらの結果より、実施例 10 に係る癌治療用強磁性ナノ粒子の優れた磁気集積特性による効率的集積効果、及び優れた抗腫瘍効果は明らかである。

20

【0136】

(比較例 6)

癌治療用強磁性ナノ粒子を用いずに、抗癌剤のドキソルピシンも添加しないリファレンス溶液を胃癌細胞株 MNK - 45 とインキュベーションさせた。インキュベーション時間は、4 日間とした。また、容器の底面にネオジウム磁石を設置しなかった。それ以外の方法・条件は、上記実施例 10 と同様とした。

【0137】

(比較例 7)

癌治療用強磁性ナノ粒子を用いずに、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度のドキソルピシンを胃癌細胞株 MNK - 45 とインキュベーションさせた。インキュベーション時間は、15 分とした。また、容器の底面にネオジウム磁石を設置しなかった。それ以外の方法・条件は、上記実施例 10 と同様とした。

30

【0138】

(比較例 8)

癌治療用強磁性ナノ粒子を用いずに、 $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度のドキソルピシンを胃癌細胞株 MNK - 45 とインキュベーションさせた。インキュベーション時間は、15 分とした。また、容器の底面にネオジウム磁石を設置しなかった。それ以外の方法・条件は、上記実施例 10 と同様とした。

【0139】

(比較例 9)

癌治療用強磁性ナノ粒子を用いずに、 $400 \mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度のドキソルピシンを胃癌細胞株 MNK - 45 とインキュベーションさせた。インキュベーション時間は、15 分とした。また、容器の底面にネオジウム磁石を設置しなかった。それ以外の方法・条件は、上記実施例 10 と同様とした。

40

【0140】

(比較例 10)

癌治療用強磁性ナノ粒子を用いずに、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度のドキソルピシンを胃癌細胞株 MNK - 45 とインキュベーションさせた。インキュベーション時間は、4 日間とした。また、容器の底面にネオジウム磁石を設置しなかった。それ以外の方法・条件は、上記実施例 10 と同様とした。

50

【 0 1 4 1 】

図 1 3 B に、実施例 1 0 及び比較例 6 ~ 1 0 のサンプルについて、それぞれ 6 回実験を行った際の細胞生存率 % の平均値と標準偏差のグラフを示す。比較例 6 のリファレンスの細胞生存率は、凡そ 1 0 0 % であった。また、比較例 7 は、9 0 % 以上の細胞生存率であった。これに対し、比較例 8、9 のようにドキソルビシンの含有量を上げていくと、抗腫瘍効果が認められる。さらに、比較例 1 0 より、ドキソルビシンの含有量を実施例 1 0 と同じとした場合であっても、インキュベーション時間を長くすれば、抗腫瘍効果が認められることがわかる。しかしながら、薬物投与量を多くする方法、薬物投与時間を長くする方法は、生体への負荷が大きい。本発明に係る実施例 1 0 の癌治療用強磁性ナノ粒子によれば、磁気集積特性を活用することにより、少ない薬物量で、しかも、短時間で細胞生存率を低減させることができる。

10

【 産業上の利用可能性 】

【 0 1 4 2 】

本発明の磁性粒子は、薬剤を内包等により保持させることにより、細胞や動物組織への遺伝子導入等のバイオテクノロジー分野での利用や、遺伝子・薬物の患部への送達による疾患の治療に適用することができる。また、本発明の磁性粒子は、交流磁場による温熱療法による疾患の治療用に好適に利用することができる。また、本発明の磁性粒子は、患部に集積した当該粒子の微量磁気検出装置、若しくは MRI (magnetic resonance imaging : 核磁気共鳴画像法) による検出・患部に集積した放射性同位元素あるいは造影剤を含有させた磁性粒子の検出による疾患の診断用にも使用可能である。さらに、磁性粒子内部にマイクロバブルを封入し、超音波を適用して薬剤・遺伝子・高分子物質などを細胞に導入する手段としても使用可能である。また、本発明の磁性粒子は、インフルエンザ等の検査薬、診断薬担体、細菌分離単体、細胞分離担体、核酸分離精製担体、蛋白分離精製担体、固定化酵素担体、磁性トナー、磁性インク、磁性塗料、触媒担体、触媒、燃料電池等への応用展開も可能である。

20

【 0 1 4 3 】

この出願は、2 0 1 0 年 2 月 8 日に出願された日本出願特願 2 0 1 0 - 2 5 6 6 0 を基礎とする優先権を主張し、その開示の全てをここに取り込む。

【 符号の説明 】

【 0 1 4 4 】

- 1 中空の磁性粒子
- 2 付着型の磁性粒子
- 3 融着型の磁性粒子
- 6 薬剤内包型の磁性粒子
- 7 磁性粒子含有製剤
- 8 会合型の磁性粒子含有製剤
- 1 0 磁性籠状骨格
- 1 1 空隙
- 1 2 中空
- 3 0 薬剤
- 3 1 脂溶性薬剤
- 4 0 被覆層
- 4 1 脂質膜
- 4 2 親水性ポリマー
- 4 5 抗腫瘍活性物質
- 5 0 両親媒性界面活性剤
- 5 1 親水部
- 5 2 疎水部
- 6 0 リン脂質
- 6 1 親水部

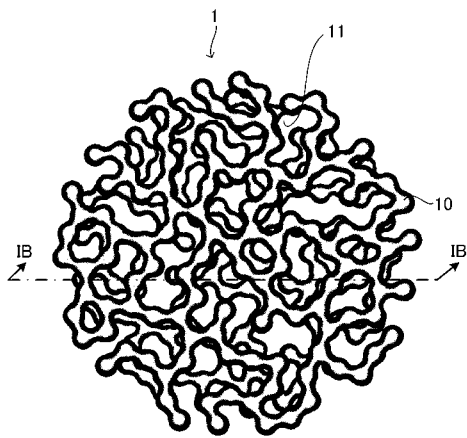
30

40

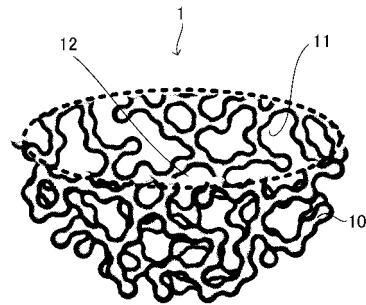
50

- 6 2 疎水部
- 7 0 複合形成体
- 8 0 被検体
- 8 1 胃
- 8 2 磁気照射装置
- 8 3 注射
- 8 4 薬

【図 1 A】



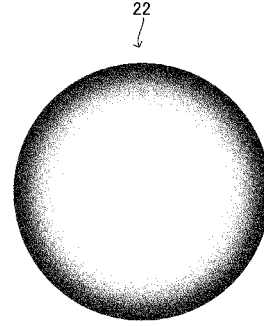
【図 1 B】



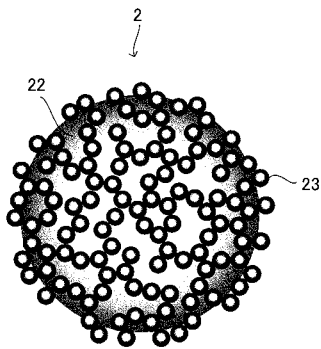
【 図 2 A 】



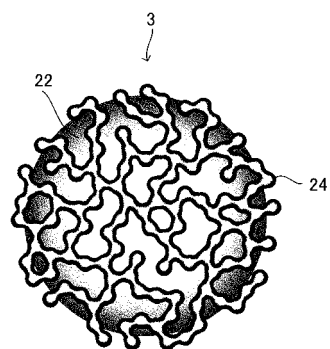
【 図 2 B 】



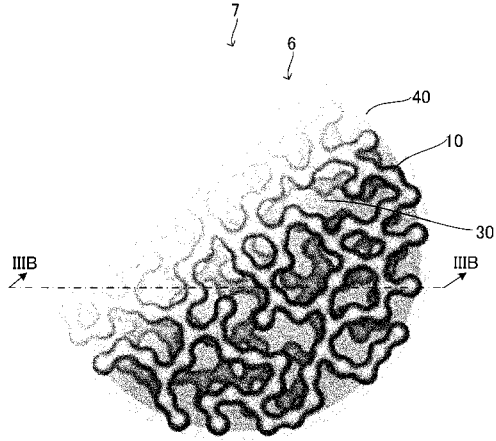
【 図 2 C 】



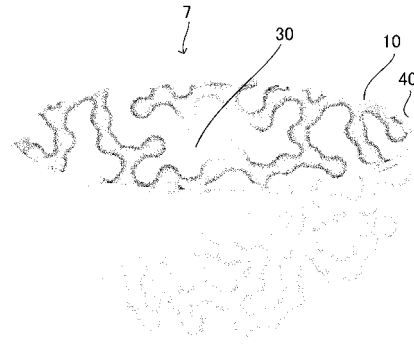
【 図 2 D 】



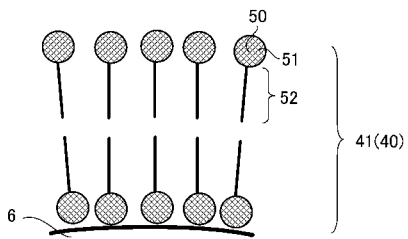
【 図 3 A 】



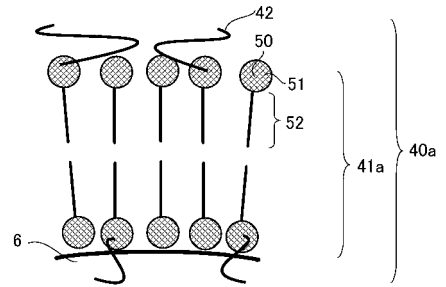
【 図 3 B 】



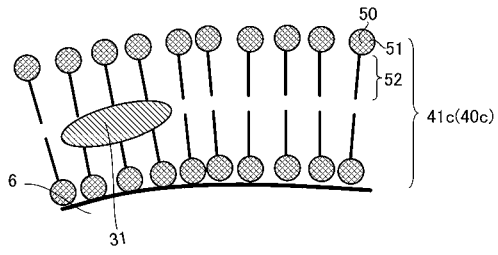
【 図 4 A 】



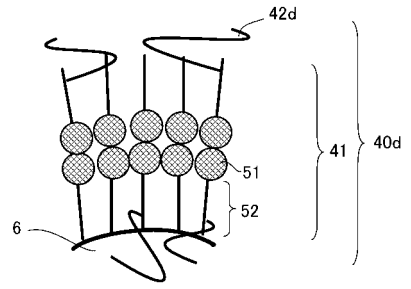
【 図 4 B 】



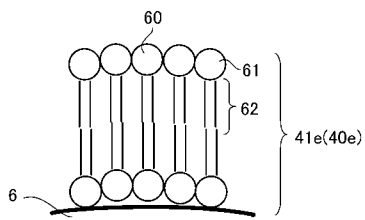
【 図 4 C 】



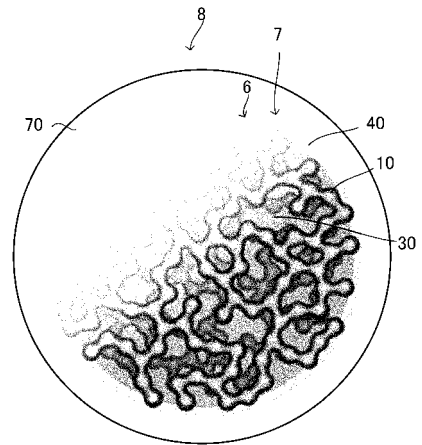
【 図 4 D 】



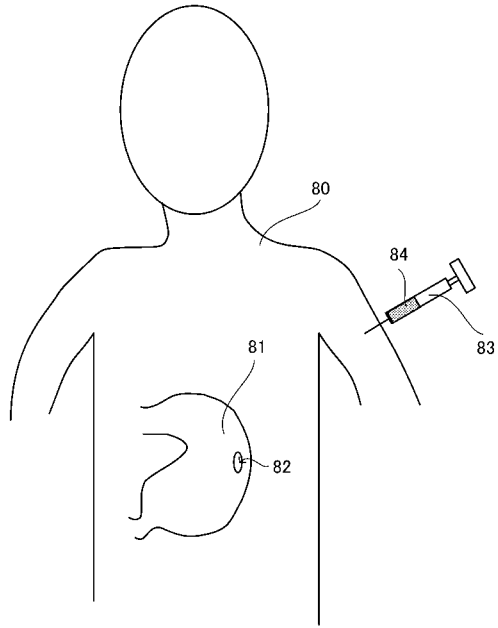
【 図 4 E 】



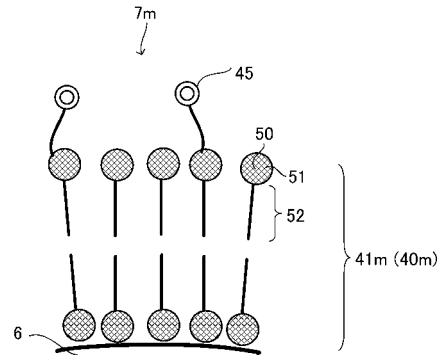
【 図 5 】



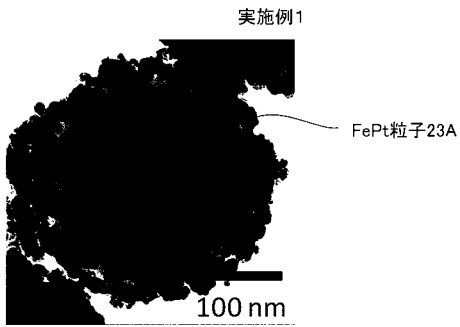
【 図 6 】



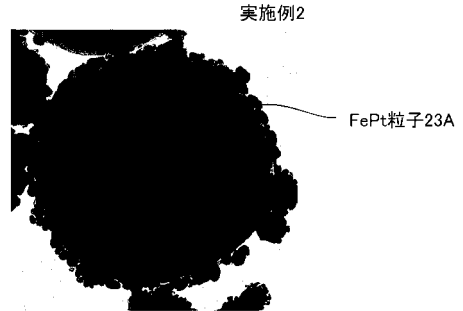
【 図 7 】



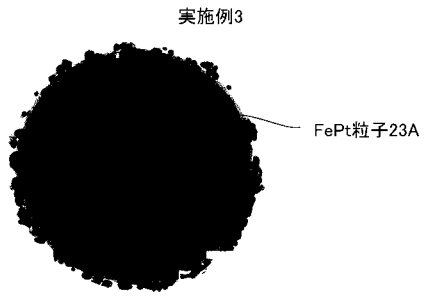
【 図 8 A 】



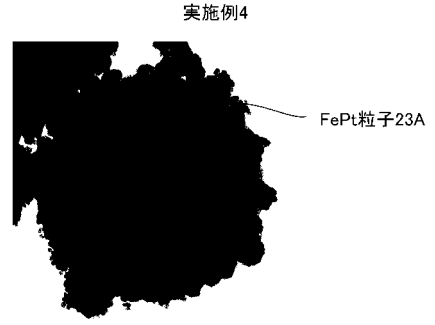
【 図 8 B 】



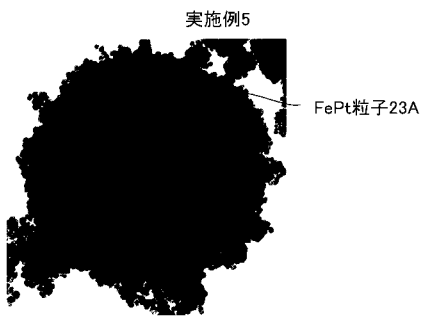
【 图 8 C 】



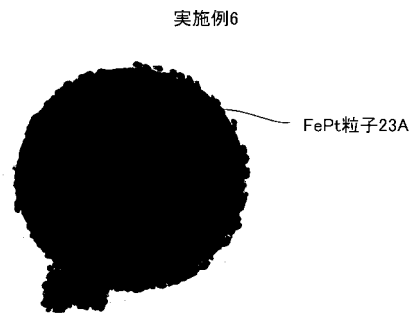
【 图 8 D 】



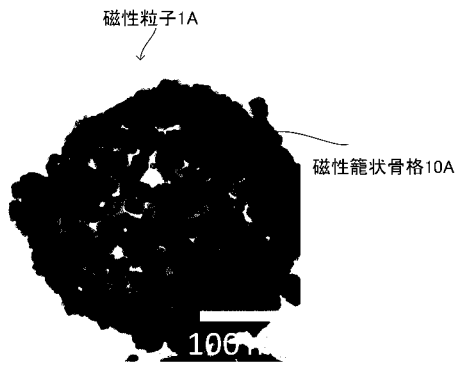
【 图 8 E 】



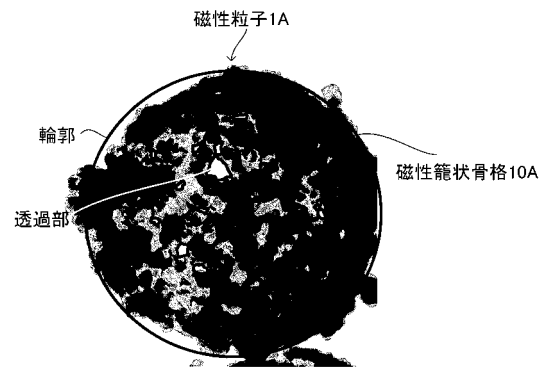
【 图 8 F 】



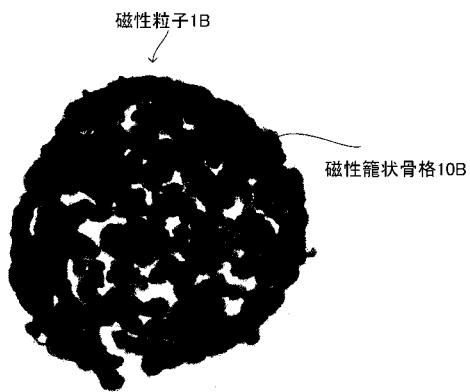
【 図 9 A 】



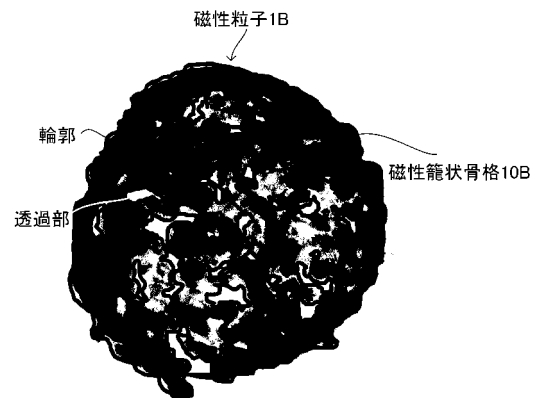
【 図 9 B 】



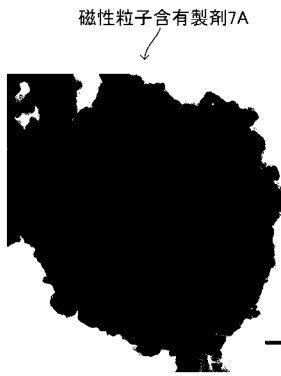
【 図 10 A 】



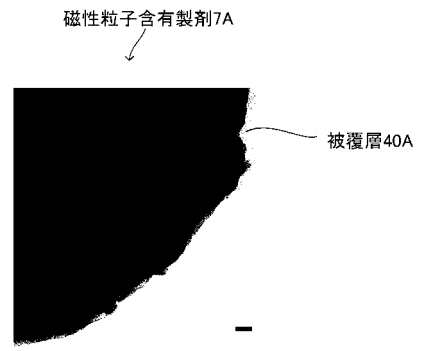
【 図 10 B 】



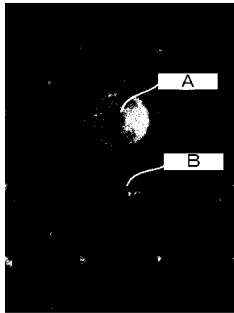
【 図 1 1 A 】



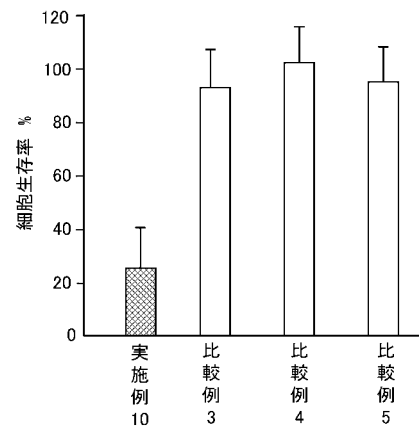
【 図 1 1 B 】



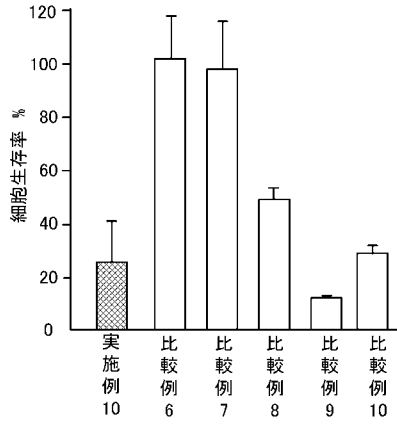
【 図 1 2 】



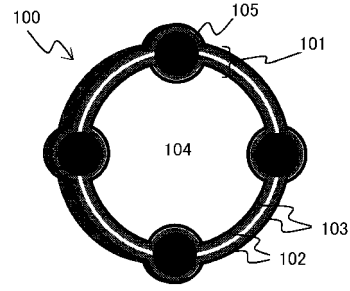
【 図 1 3 A 】



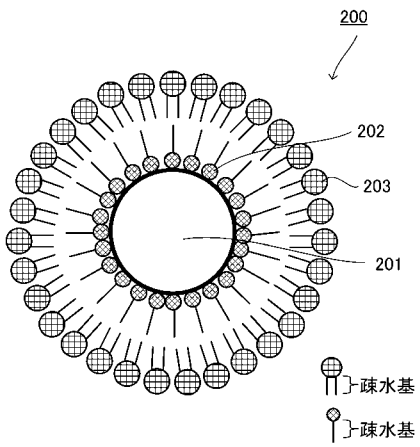
【 图 1 3 B 】



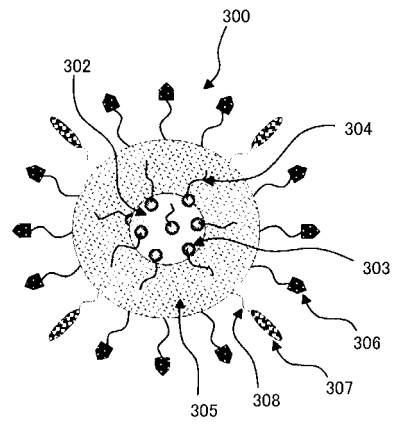
【 图 1 4 】



【 图 1 5 】



【 图 1 6 】



【図 17 A】



【図 17 B】



【手続補正書】

【提出日】平成23年10月24日(2011.10.24)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

内部が中空であって、Fe、Co、Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子の焼結体よりなり、かつ前記焼結体を2次元に投影し、これを透過型電子顕微鏡像によって画像処理し、前記焼結体の輪郭内の全面積に対する透過部の割合から求めた空隙率が、1%以上、50%以下である磁性籠状骨格を具備する磁性粒子と

、
前記磁性粒子の表層の少なくとも一部を被覆する被覆層とを備え、

前記焼結体は、亜臨界状態、若しくは超臨界状態において水熱処理することにより得たものであり、

前記磁性籠状骨格内、若しくは前記被覆層の少なくともいずれかに薬剤を含有する磁性粒子含有製剤。

【請求項 2】

前記磁性籠状骨格は、鉄白金合金、鉄パラジウム合金、コバルト白金合金、マグネタイト、マグヘマイトの少なくともいずれかを含有することを特徴とする請求項1に記載の磁性粒子含有製剤。

【請求項 3】

前記被覆層は、生体適合性材料により構成されていることを特徴とする請求項1又は2

に記載の磁性粒子含有製剤。

【請求項 4】

前記被覆層は、脂質膜を含有することを特徴とする請求項 1 ~ 3 の少なくともいずれか 1 項に記載の磁性粒子含有製剤。

【請求項 5】

前記被覆層と会合体を形成する複合形成体をさらに備え、当該複合形成体には薬剤が含有されていることを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の磁性粒子含有製剤。

【請求項 6】

内部が中空の磁性籠状骨格を具備し、

当該磁性籠状骨格は、Fe、Co、Ni のいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子の焼結体よりなり、かつ前記焼結体を 2 次元に投影し、透過型電子顕微鏡像によって画像処理した際の前記焼結体の輪郭内の全面積に対する透過部の割合から求めた空隙率が、1%以上、50%以下であって、

前記焼結体は、亜臨界状態、若しくは超臨界状態において水熱処理することにより得たものである磁性粒子。

【請求項 7】

前記磁性籠状骨格は、鉄白金合金、鉄パラジウム合金、コバルト白金合金、マグネタイト、マグヘマイト、のいずれかを含有することを特徴とする請求項 6 に記載の磁性粒子。

【請求項 8】

前記磁性籠状骨格の厚みは、5 nm 以上、50 nm 以下であることを特徴とする請求項 6 又は 7 に記載の磁性粒子。

【請求項 9】

無機材料からなるプレ鑄型粒子を用意し、

前記プレ鑄型粒子の表面を修飾して、表面が第 1 の極性を有する鑄型粒子を調製し、

前記鑄型粒子表面に、前記第 1 の極性とは反対の第 2 の極性を有し、Fe、Co、Ni のいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子を吸着、若しくはその場で成長させ、

次いで亜臨界状態、若しくは超臨界状態で水熱処理を行うことによって前記鑄型粒子を除去して焼結させる磁性粒子の製造方法。

【請求項 10】

(削除)

【請求項 11】

(削除)

【請求項 12】

前記プレ鑄型粒子は、シリカ、アパタイト、酸化チタンのいずれかであることを特徴とする請求項 9 に記載の磁性粒子の製造方法。

【請求項 13】

前記磁性粒子の粒径は、50 nm 以上、10 μm 以下であることを特徴とする請求項 9 又は 12 に記載の磁性粒子の製造方法。

【請求項 14】

前記磁性粒子の粒径は、50 nm 以上、400 nm 以下であることを特徴とする請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の磁性粒子含有製剤。

【請求項 15】

前記磁性粒子の粒径は、50 nm 以上、10 μm 以下であることを特徴とする請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の磁性粒子。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2011/000638
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K47/02(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i, B01J13/02(2006.01)i 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) A61K47/02, A61K9/16, A61K47/44, B01J13/02 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 1996-2011 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	CARUSO, F. et al., Magnetic Nanocomposite Particles and Hollow Spheres Constructed by a Sequential Layaering Approach, Chem Mater., 2001, Vol.13, p.109-116, particularly, Summary, page 111	1-3, 6-8 4, 5, 9-14
X Y	JP 2003-522621 A (Max-Planck-Gesellschaft zur Forderung der Wissenschaften e.V.), 29 July 2003 (29.07.2003), claims; paragraph [0017]; example 2 & US 6479146 B1 & EP 1064088 A1 & WO 1999/047253 A1	1-3, 6-8 4, 5, 9-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 28 February, 2011 (28.02.11)		Date of mailing of the international search report 08 March, 2011 (08.03.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/000638

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 6-319985 A (Leonard B. Torobin), 22 November 1994 (22.11.1994), claims 29, 30, 44, 72 to 74, 84; paragraphs [0032], [0177] to [0179] & JP 61-502963 A & US 4671909 A & US 4777154 A & EP 190286 A & WO 1986/001147 A1	6-8 1-5
X Y	JP 64-056137 A (Norddeutsche Affinerie AG.), 03 March 1989 (03.03.1989), claims 1, 3; page 3, lower right column, lines 10 to 16 & US 4917857 A & EP 300543 A1	6-8 9-14
X Y	LEE, C.W. et al., Microstructural evolution of iron oxide hollow nanoparticles toward iron oxide nanotubes in a prolonged sintering condition, Materials Letters, 2009, Vol.63, p.2607-2610, particularly, abstract, Experimental	6-8 9-14
X Y	JP 7-100361 A (Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.), 18 April 1995 (18.04.1995), paragraphs [0005], [0019] to [0022] (Family: none)	13,14 9-14
Y	JP 2009-013145 A (Yoshihisa NAMIKI), 22 January 2009 (22.01.2009), particularly, claims; paragraphs [0006], [0009] (Family: none)	1-5
P,X	JP 2010-208875 A (Tokyo Institute of Technology), 24 September 2010 (24.09.2010), claims (Family: none)	6-14
A	JP 2005-264214 A (Tokyo Institute of Technology), 29 September 2005 (29.09.2005), claims (Family: none)	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/000638

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The matter common to the inventions in claims 1, 6 and the invention in claim 9 is relevant to magnetic particle composed of a sintered body of metal-based nano-particle containing nano-particle which has the hollow interior and contains at least partially any one of Fe, Co and Ni. However, the above-said common matter is publicly known as described in the documents 1 - 5, and therefore cannot be considered to be a technical feature which makes a contribution over the prior art.

(continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/000638

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Consequently, the inventions in claims 1, 6, 9 are not considered to share no special technical feature, and therefore cannot be regarded to be so linked as to form a single general inventive concept.

Document 1: CARUSO, F. et al., Chem Mater., 2001, Vol.13, p.109-116
Document 2: JP 2003-522621 A
Document 3: JP 6-319985 A
Document 4: JP 64-056137 A
Document 5: LEE, C.W. et al., Materials Letters, 2009, Vol.63, p.2607-2610

Furthermore, the magnetic particle in claim 1 and the magnetic particle in claim 13 are compositions different from each other, and have no common special technical feature. Therefore, the inventions in claim 1 and claim 13 are not considered to share no special technical feature, and therefore cannot be regarded to be so linked as to form a single general inventive concept.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2011/000638									
A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. A61K47/02(2006.01)i, A61K9/16(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i, B01J13/02(2006.01)i											
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. A61K47/02, A61K9/16, A61K47/44, B01J13/02											
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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2011年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2011年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2011年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2011年	日本国実用新案登録公報	1996-2011年	日本国登録実用新案公報	1994-2011年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2011年										
日本国実用新案登録公報	1996-2011年										
日本国登録実用新案公報	1994-2011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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)											
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									
X	CARUSO, F. et al., Magnetic Nanocomposite Particles and Hollow Spheres Constructed by a Sequential Layering Approach, Chem Mater., 2001, Vol. 13, p.109-116, 特に、要旨、第111頁等を参照	1-3, 6-8									
Y		4, 5, 9-14									
X	JP 2003-522621 A (マックス-プランク-ゲゼルシャフト・ツァ・フェルデルング・デア・ヴィッセンシャフテン・エー・ファオ)	1-3, 6-8									
Y	2003.07.29, 【特許請求の範囲】、【0017】、例2 & US 6479146 B1 & EP 1064088 A1 & WO 1999/047253 A1	4, 5, 9-14									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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		の日の後に公表された文献									
「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		「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									
「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		「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									
「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）		「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									
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献									
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願											
国際調査を完了した日 28.02.2011		国際調査報告の発送日 08.03.2011									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 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） 遠藤 広介	4C 3953								
		電話番号 03-3581-1101 内線 3452									

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2011/000638

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 請求項の番号
X	JP 6-319985 A (レオナード・ビー・トロビン) 1994.11.22, 【請求項 29】、【請求項 30】、【請求項 44】、【請求項 72】 - 【請求項 74】、【請求項 84】、【0032】、【0177】 - 【0179】 & JP 61-502963 A & US 4671909 A & US 4777154 A & EP 190286 A & WO 1986/001147 A1	6-8
Y		1-5
X	JP 64-056137 A (ノルトドイッチェ・アフィネリー・アクチエンゲゼルシャフト) 1989.03.03, 特許請求の範囲 1、3、第 3 頁右下欄 第 10 - 16 行 & US 4917857 A & EP 300543 A1	6-8
Y		9-14
X	LEE, C.W. et al., Microstructural evolution of iron oxide hollow nanoparticles toward iron oxide nanotubes in a prolonged sintering condition, Materials Letters, 2009, Vol.63, p.2607-2610, 特に、ABSTRACT、Experimental	6-8
Y		9-14
X	JP 7-100361 A (日本合成ゴム株式会社) 1995.04.18, 【0005】、【0019】 - 【0022】 (ファミリーなし)	13, 14
Y		9-14
Y	JP 2009-013145 A (並木禎尚) 2009.01.22, 特に、【特許請求の範囲】、【0006】、【0009】 (ファミリーなし)	1-5
P, X	JP 2010-208875 A (国立大学法人東京工業大学) 2010.09.24, 【特許請求の範囲】 (ファミリーなし)	6-14
A	JP 2005-264214 A (国立大学法人東京工業大学) 2005.09.29, 【特許請求の範囲】 (ファミリーなし)	1-14

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2011/000638

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求項1、請求項6の発明と請求項9の発明の共通事項は、内部が中空であって、Fe、Co、Niのいずれかを少なくとも一部に含むナノ粒子を含有する金属系ナノ粒子の焼結体よりなる磁性粒子である。しかし、当該点は文献1-5に記載されているとおりに公知であるから、この点を先行技術に対して貢献する技術的特徴と認めることはできない。してみると、請求項1、6、9の発明は特別な技術的特徴を共有するものとはいえないから、それぞれ単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

(特別ページに続く)

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2011/000638

- 文献 1 : CARUSO, F. et al., Chem Mater., 2001, Vol.13, p.109-116
文献 2 : JP 2003-522621 A
文献 3 : JP 6-319985 A
文献 4 : JP 64-056137 A
文献 5 : LEE, C.W. et al., Materials Letters, 2009, Vol.63, p.2607-2610

また、請求項 1 の磁性粒子と請求項 1 3 の磁性粒子は異なる組成物であって、共通する特別な技術的特徴を有していない。したがって、請求項 1 と請求項 1 3 の発明は特別な技術的特徴を共有するものとはいえないから、それぞれ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認められない。

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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

(72)発明者 北本 仁孝
神奈川県横浜市緑区長津田町4 2 5 9 国立大学法人東京工業大学内

(72)発明者 淵上 輝顕
神奈川県大和市林間1 - 1 0 - 1 0 スカイハイツ1 0 1

(72)発明者 河村 亮
神奈川県横浜市緑区長津田町4 2 5 9 国立大学法人東京工業大学内

(72)発明者 中川 勝
宮城県仙台市青葉区片平二丁目1 番1 号 国立大学法人東北大学内
Fターム(参考) 4C076 AA61 AA95 DD21H DD26L DD27H DD29H DD63H EE13H GG12

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。