

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02013/118783

発行日 平成27年5月11日 (2015. 5. 11)

(43) 国際公開日 平成25年8月15日 (2013. 8. 15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO8L 53/00 (2006.01)	CO8L 53/00	4C076
CO8K 3/36 (2006.01)	CO8K 3/36	4C086
CO8K 3/22 (2006.01)	CO8K 3/22	4J002
A61K 9/08 (2006.01)	A61K 9/08	
A61K 47/04 (2006.01)	A61K 47/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2013-557553 (P2013-557553)	(71) 出願人 504171134 国立大学法人 筑波大学 茨城県つくば市天王台一丁目1番1
(21) 国際出願番号 PCT/JP2013/052769	
(22) 国際出願日 平成25年2月6日 (2013. 2. 6)	
(31) 優先権主張番号 特願2012-24460 (P2012-24460)	(71) 出願人 505426071 国立大学法人筑波技術大学 茨城県つくば市天久保4-3-15
(32) 優先日 平成24年2月7日 (2012. 2. 7)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(74) 代理人 110000741 特許業務法人小田島特許事務所
	(72) 発明者 長崎 幸夫 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
	(72) 発明者 池田 豊 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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高分子化ニトロキシド化合物と無機粒子の有機-無機ハイブリッド複合体

(57) 【要約】

高分子化環状ニトロキシドラジカル化合物と無機ナノ粒子の有機-無機ハイブリッド複合体が提供される。かような複合体は、例えば、胃液中で安定なナノ粒子の形態を保持でき、それ自体または他の薬剤を腸にデリバリーする担体として使用できる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

無機粒子とポリマーを含む有機 - 無機ハイブリッド複合体であって、
無機粒子がシリカ粒子及び磁性粒子からなる群より選ばれ、
ポリマーが一般式 (I) で表されるブロックコポリマーである、複合体。



式中、PEG はポリ (エチレングリコール) を含むセグメントであり、
CNR は、連結基を介してポリマー主鎖に結合した環状ニトロキシドラジカルをペンダ
ント基の一部として含む反復単位を含むポリマーセグメントである。

【請求項 2】

無機粒子が、平均粒径 $3 \text{ nm} \sim 1000 \text{ nm}$ のシリカ粒子を含む、請求項 1 に記載の複
合体。

10

【請求項 3】

無機粒子が、平均粒径 $3 \text{ nm} \sim 1 \text{ mm}$ の Fe_3O_4 、 Fe_2O_3 、FePt からな
る群より選ばれる 1 種以上の磁性粒子を含む請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 4】

ブロックコポリマーの連結基が、少なくとも 1 つのイミノ ($-\text{NH}-$) またはオキシ ($-\text{O}-$) を含む、請求項 2 または 3 に記載の複合体。

【請求項 5】

ブロックポリマーの連結基が o - もしくは p - フェニレン - C_{1-6} アルキレン - NH
- (C_{1-6} アルキレン) $_q$ - または o - もしくは p - フェニレン - C_{1-6} アルキレン
- O - (C_{1-6} アルキレン) $_q$ - (ここで、 q は 0 または 1 である) であり、当該連結
基を介してポリマー主鎖に結合した環状ニトロキシドラジカルが、2, 2, 6, 6 - テト
ラメチルピペリジン - 1 - オキシル - 4 - イル、2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジ
ン - 1 - オキシル - 3 - イル、2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリン - 1 - オキシル -
3 - イル及び 2, 4, 4 - トリメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - オキシル - 2 - イ
ル、2, 4, 4 - トリメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 3 - オキシル - 2 - イル及び 2,
4, 4 - トリメチル - イミダゾリジン - 3 - オキシル - 2 - イルからなる群より選ばれ
、

20

ここで、ポリマー主鎖が重合性不飽和二重結合に由来し、当該主鎖に前記フェニレンの
未結合末端が結合しており、かつ、

30

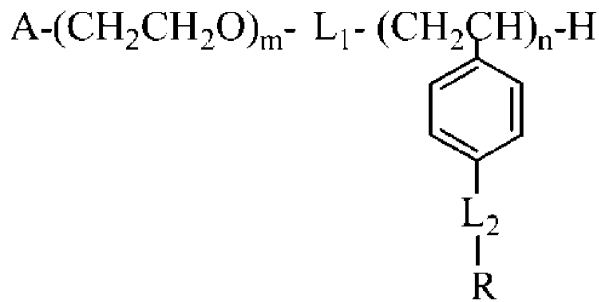
シリカ粒子が平均粒径 $3 \text{ nm} \sim 500 \text{ nm}$ であり、磁性粒子の平均粒径が $3 \text{ nm} \sim 100$
 0 nm である、請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 6】

無機粒子とポリマーを含む有機 - 無機ハイブリッド複合体であって、
無機粒子が、平均粒径 $3 \text{ nm} \sim 1000 \text{ nm}$ のシリカ粒子、または平均粒径 $3 \text{ nm} \sim 1$
 mm の Fe_3O_4 、 Fe_2O_3 及び FePt からなる群より選ばれる 1 種以上を含む
磁性粒子であり、

ポリマーが、一般式 (II) で表される、複合体。

【化 1】



10

(II)

式中、

Aは、非置換または置換C₁-C₁₂アルコキシを表し、置換されている場合の置換基は、ホルミル基、式R¹R²CH-（ここで、R¹及びR²は独立して、C₁-C₄アルコキシまたはR¹とR²は一緒になって-OCH₂CH₂O-、-O(CH₂)₃O-もしくは-O(CH₂)₄O-を表す。）の基を表し、

20

L₁は、単結合、-(CH₂)_cS-、-CO(CH₂)_cS-、からなる群より選ばれ、ここでcは1ないし5の整数であり、

L₂は、-C₁₋₆アルキレン-NH-(C₁₋₆アルキレン)_q-または-C₁₋₆アルキレン-O-(C₁₋₆アルキレン)_q-であり、ここでqは0または1であり、そして

Rは、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル-4-イル、2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-1-オキシル-3-イル、2,2,5,5-テトラメチルピロリン-1-オキシル-3-イル及び2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-オキシル-2-イル、2,4,4-トリメチル-1,3-チアゾリジン-3-オキシル-2-イル及び2,4,4-トリメチル-イミダゾリジン-3-オキシル-2-イルからなる群より選ばれ、

30

L₂-Rは、nの総数の少なくとも50%が存在し、存在しない場合、残りのL₂-R部は、メチル、ハロメチルまたはヒドロキシメチル基であることができ、

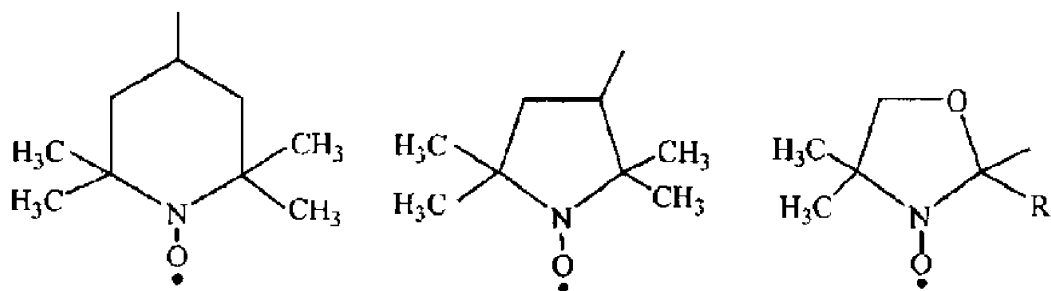
mは、20~5,000の整数であり、そして

nは、独立して、3~1,000の整数である。

【請求項7】

Rが、次式

【化2】



40

式中、R'はメチル基である、

で表される基から選ばれ、L₂-Rが、nの総数の少なくとも80%存在する、請求項6

50

記載の複合体。

【請求項 8】

L_2 が、 $-C_{1-6}$ アルキレン - NH - $(C_{1-6}$ アルキレン) $_q$ - である、請求項 6 または 7 に記載の複合体。

【請求項 9】

L_2 が、 $-C_{1-6}$ アルキレン - O - $(C_{1-6}$ アルキレン) $_q$ - である、請求項 6 または 7 に記載の複合体。

【請求項 10】

無機粒子が、シリカ粒子である、請求項 6 または 7 に記載の複合体。

【請求項 11】

無機粒子が、磁性粒子である、請求項 6 または 7 に記載の複合体。

【請求項 12】

請求項 6 または 7 のいずれかに記載の複合体であって、無機粒子がシリカ粒子である複合体と製薬学的に許容され得る希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 6 または 7 のいずれかに記載の複合体であって、無機粒子がシリカ粒子である複合体と製薬学的に許容され得る希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物であって、腹膜透析液の形態にある、組成物。

【請求項 14】

請求項 6 または 7 のいずれかに記載の複合体であって、無機粒子がシリカ粒子である複合体と経口投与により腸にデリバリーされる薬物を含む医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 6 または 7 のいずれかに記載の複合体であって、無機粒子がシリカ粒子である複合体の腹膜透析液を調製するための、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、高分子化環状ニトロキシドラジカル化合物とシリカまたは磁性粒子の有機 - 無機ハイブリッド複合体およびその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、不規則な生活習慣・老化・社会的ストレスなどによっても生体内で過剰に活性酸素種 (ROS) が産生し、さまざまな慢性疾患 (動脈硬化症や糖尿病など) や難治性疾患 (アルツハイマーやパーキンソン病など) をもたらすことが明らかとなっている。また、ROS は、通常、生体内では酸化 - 抗酸化 (レドックス) のバランスを厳密に調節しているが、この ROS が過剰に生成されると、酸化 - 抗酸化因子のバランスが酸化の方向に傾く。これまでに各種抗酸化剤を用いた慢性疾患の予防について検討がなされてきたものの、低分子抗酸化剤の例では、それらの高濃度の投与は、ミトコンドリアの電子伝達系などの生体に必須な反応をも阻害するほか、腎排出や代謝のため有効濃度が低く、また全身へ拡散し、全身副反応を惹起するなど、問題があった。また、低分子抗酸化剤を用いた酸化ストレス疾患治療・予防が行われてきたものの著しい効果が見られなかった。

【0003】

そこで、本発明者等は触媒的に機能する ROS 消去剤であるニトロキシドラジカルをポリマー鎖で封入した自己組織化ナノ粒子 (Nitroxide radical-containing nanoparticle: RNP) を用い、必要なところで ROS を消去する新しいナノ治療法を開発してきた (特許文献 1)。その後、本発明者等は、このような RNP が静脈投与後、ナノ粒子を形成したまま、血管を長期間滞留し、酸化ストレスの生じている組織で崩壊することで、脳梗塞、心筋梗塞・急性腎不全に対して高い治療効果を示すことを確認し、現時点では未公開であるが特許出願明細書に開示している。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 4 】

このような事情を考慮し、本発明者等は触媒的に機能するROS消去剤ニトロキシドラジカルを封入した自己組織化ナノ粒子(Nitroxide radical-containing nanoparticle: RNP)を用い、必要なところでROSを消去する新しいナノ治療法を開発してきた(特許文献1)。また、このようなRNPと低分子抗酸化剤をはじめとする他の薬剤を含む組成物も提供した(特許文献2)。この文献には、当該組成物が経口投与用の医薬製剤として利用できることも記載されているが、実際に経口投与した結果は何ら開示されていない。さらに、カチオン荷電性のRNPそれ自体またはカチオン荷電性を利用してアニオン性の薬剤を当該RNPに内包させたコンジュゲート(水性媒体中では高分子ミセルを形成している)は、静脈投与後、ナノ粒子を形成したまま、血管内に長期間滞留するが、酸化ストレスの生じている組織でミセルまたは粒子が崩壊することで、脳梗塞、心筋梗塞・急性腎不全、その他の疾患に対して高い治療効果を示すことも本発明者等は確認した(一部については特許文献1参照。また、一部については現時点で未公開状態にある特許出願中である)。

10

【 0 0 0 5 】

一方で、このようなRNPが酸化ストレスの生じている組織で崩壊するとの性質や、その後判明した胃液のような酸性環境下で速やかに崩壊するとの性質は、当該RNPの使用様式を限定する場合がある。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

20

【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 WO 2 0 0 9 / 1 3 3 6 4 7

【 特許文献 2 】 特開 2 0 1 1 - 1 8 4 4 2 9

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

酸性環境下をはじめ、種々の生理学的条件下で安定に使用でき、可能であるなら、RNPの特性を維持したままさらなる新たな性質が付与された材料若しくは複合体、またはRNPの薬剤内包コンジュゲートもしくは複合体を提供することが本発明の目的である。

【 課題を解決するための手段 】

30

【 0 0 0 8 】

仮に、上記のような材料または複合体が提供できるなら、例えば、酸性環境下にある胃において薬剤がRNP中で安定に存在し、消化されず、腸に効率よく薬剤を送達できるシステムの構築が可能となるであろう。

【 0 0 0 9 】

また、限定されるものではないが、上記の性質に加え、さらなる新たな性質として体液等に存在する老廃物を除去できる作用等を付与できると、例えば、腹膜透析液の機能を向上できる可能性もある。腹膜透析は、近年、高齢化社会を迎え、様々な疾病の影響を受けて腎臓機能が低下する腎機能不全患者の治療方法の一つである。この方法は、ダイアライザーを利用し、血液の体外循環によって浄化を行う血液透析とともに、利用されている。前者は、社会復帰が容易で、残腎機能の保護にも優れているものの、煩雑な透析液の交換と腹膜硬化症の問題が解決できず、さらには透析患者に高いがんのリスクを伴っている等のため、後者に比べ、未だ、利用率が低い。腹膜硬化症や発がんの原因のひとつに高い糖濃度を中心とした過剰な活性酸素産生による酸化ストレスが寄与していることが指摘されている。そこで、RNPの優れた抗酸化作用を維持するとともに、腹膜透析中に生じる酸化ストレスを抑制し、さらに腹膜透析効率を向上させるために老廃物を吸着させる機能を持つシステムが提供できれば、上記の長所を有する腹膜透析の利用率を高めることが可能になるであろう。また、磁性ナノ粒子が効果的に内包されたRNPは、RNPのもう一つの構成要素である高分子化環状ニトロキシドラジカル化合物の抗酸化作用に悪影響を及ぼすことなく、一方では、磁性ナノ粒子の作用を介して、例えば、磁気ハイパーサーミアで

40

50

の利用が可能であろうし、また、特定の生体分子の単離（スクリーニング）及び細胞分離の基剤となり得るであろう。

【0010】

このような観点から、RNPの機能を向上せしめるべく検討してきたところ、RNPまたは高分子ミセルにシリカまたは磁性粒子を効率よく内包できるか、或はシリカまたは磁性粒子を高分子化環状ニトロキシドラジカル化合物で被覆できることを見出した。さらに、このような無機粒子を内包したRNPまたは高分子ミセルは、無機粒子を含まないものに比べ、生理学的環境下、特に、特定のRNPにあっては、例えば、pH3の酸性環境下ですら安定にミセル状態または粒子状態を保持する。また、かようなRNPにさらに薬剤を含有した状態の粒子も生理学的環境下で安定であることも見出した。その上、シリカを内包したRNPは腹膜炎モデルラットの腹膜に投与すると腹膜の劣化を著しく抑制することも確認できた。

10

【0011】

したがって、今ここに、有機-無機ハイブリッド複合体であって、有機成分が下記一般式(I)で表されるブロックコポリマーであり、無機成分が、シリカ及び磁性ナノ粒子からなる群より選ばれる無機粒子である、複合体が提供される。

【0012】



式中、PEGはポリ(エチレングリコール)を含むセグメントであり、

CNRは、連結基、好ましくは、少なくとも1つのイミノ(-NH-)またはオキシ(-O-)を有する連結基を介してポリマー主鎖に結合した環状ニトロキシドラジカルをペンダント基の一部として含む反復単位を含むポリマーセグメントである。

20

【0013】

また、上記一般式(I)で表されるブロックコポリマーと無機粒子を含む有機-無機複合体の一つの態様として、水に溶解または分散させたとき、一般的には、平均粒径が3nm~1mm、好ましくは5nm~500nm、より好ましくは5nm~100nm、さらにより好ましくは10nm~50nmの粒子として存在するものを好ましいものとして挙げることができる。このような複合体は、限定されるものでないが、サイズがnmの範囲内にある、所謂ナノ粒子と称される場合には生体内で使用するのに適しており、一方、特に無機粒子が磁性粒子であり、生体分子や細胞の分離または単離、所謂バイオセパレーションに使用する場合には、本発明の複合体は、ナノ粒子でなく、平均粒径が500nm~1mm、好ましくは1μm~500μm、より好ましくは1μm~100μm、さらにより好ましくは1μm~50μmの粒子であることができる。

30

【0014】

また、別の発明の態様として、活性成分として、少なくとも前記複合体と製薬学的に許容される希釈剤またはキャリアーを含む腹膜透析液が提供される。

【0015】

また、さらに別の発明の態様として、アニオン性の薬物をさらに含む前記複合体が提供される。

【0016】

前記の有機-無機複合体から形成されるRNPは、無機粒子がRNPに内包されることにより該粒子を体液中で均質に分散し、保持することができ、また、内包された無機粒子の作用により、体液中、特に、上記一般式(I)で表されるブロックコポリマーが連結基として少なくとも1つのイミノを含み、無機ナノ粒子がシリカである場合には、酸性を示す体液中ですら一定時間安定にRNPの粒子の形状を保持でき、さらに他の薬剤を高濃度で安定にRNPに内包することも可能になる。

40

【発明の詳細な記述】

【0017】

無機粒子は、提供しようとする有機-無機複合体の使用目的によりそのサイズ、形状は変動し得るが、サイズについては、平均径が数nm~数mmの範囲内にある粒子を意図し

50

ている。このような粒子のうち、シリカ粒子は、供給元、日産化学からのスノーテックス O または MEK-ST またはメタノールシリカゾルとして市販されているものをそのまま、または必要があれば、精製して利用し、それらを前記複合体に含めることができる。このような無機粒子の形状は、限定されるものでないが、球、立方体、直方体、8~16 多面体等であるかとできる。このような粒子の粒径は、球に換算した場合の値として表示している。

【0018】

一方、磁性ナノ粒子は、限定されるものでないが、好ましくはバイオ・医療用磁性ナノ粒子またはバイオセパレーション用として当該技術分野で使用されているか、使用することが提案されているもの、また、例えば、供給元、JSRライフサイエンス(株)から入手できる、マグネタイト(Fe_3O_4)もしくはマグネヘマイト($\gamma-Fe_2O_3$)またはこれらの中間体であるものを利用できる。さらに、磁性ナノ粒子は、具体的には、FePt (Fe の平均含有割合が 35 原子以上であることが好ましい。) ナノ粒子 (例えば、JP 2009-57609 A 参照) であることができる。本発明では、磁性ナノ粒子は、例えば、カルボキシル基またはスルホン基で表面が修飾されたものを使用することが当該粒子を複合体中に安定に保持する上で適する場合がある。したがって、前期複合体は、 Fe_3O_4 、 $\gamma-Fe_2O_3$ 、FePt からなる群より選ばれる 1 種以上の磁性粒子を含むことができる。

10

【0019】

上記の一般式 (I) で表されるブロックコポリマーにおいて、環状ニトロキシドラジカルが、連結基、例えば、o-もしくは p-フェニレン- C_{1-6} アルキレン-NH-(C_{1-6} アルキレン) $_q$ -または o-もしくは p-フェニレン- C_{1-6} アルキレン-O-(C_{1-6} アルキレン) $_q$ -(ここで、q は整数 0 または 1 であり、好ましくは 0 である) を介してポリマー主鎖に結合しており、かつ、環状ニトロキシドラジカルが、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル-4-イル、2, 2, 5, 5-テトラメチルピロリジン-1-オキシル-3-イル、2, 2, 5, 5-テトラメチルピロリン-1-オキシル-3-イル及び 2, 4, 4-トリメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-オキシル-2-イル、2, 4, 4-トリメチル-1, 3-チアゾリジン-3-オキシル-2-イル及び 2, 4, 4-トリメチル-イミダゾリジン-3-オキシル-2-イルからなる群より選ばれる。

20

ここで、ポリマー主鎖は重合性不飽和二重結合に由来し、当該主鎖にフェニレンの未結合末端が結合している。このようなポリマー主鎖の構造について、特許文献 1 の記載を参照できる (特許文献 1 は引用することにより本明細書の内容に組み込まれる)。

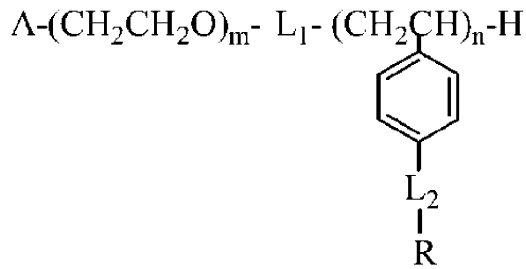
30

【0020】

さらに、一般式 (I) で表されるブロックコポリマーのより具体的なものとしては、一般式 (II)

【0021】

【化 1】



10

(II)

【 0 0 2 2 】

式中、

A は、非置換または置換 $C_1 - C_{12}$ アルコキシを表し、置換されている場合の置換基は、ホルミル基、式 $R^1 R^2 \text{CH} -$ (ここで、 R^1 及び R^2 は独立して、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは R^1 と R^2 は一緒になって $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ もしくは $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{O}-$ を表す。) の基を表し、

20

L_1 は、単結合、 $-(\text{CH}_2)_c\text{S}-$ 、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_c\text{S}-$ 、からなる群より選ばれ、ここで c は 1 ないし 5 の整数であり、

L_2 は、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-\text{NH}-$ (C_{1-6} アルキレン) $_q-$ または $-C_{1-6}$ アルキレン $-\text{O}-$ (C_{1-6} アルキレン) $_q-$ であり、ここで q は 0 または 1 であり、そして

R は、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - オキシル - 4 - イル、2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジン - 1 - オキシル - 3 - イル、2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリン - 1 - オキシル - 3 - イル及び 2, 4, 4 - トリメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - オキシル - 2 - イル、2, 4, 4 - トリメチル - 1, 3 - チアゾリジン - 3 - オキシル - 2 - イル及び 2, 4, 4 - トリメチル - イミダゾリジン - 3 - オキシル - 2 - イルからなる群より選ばれる環状ニトロキシドラジカル化合物の残基を表し、

30

$L_2 - R$ は、 n の総数の少なくとも、50%、好ましくは 70%、より好ましくは 80%、特により好ましくは 95% が存在することができ、存在しない場合、残りの $L_2 - R$ 部は、メチル、ハロ (例えば、クロロ、プロモ、ヨード) メチルまたはヒドロキシメチル基であることができ、

m は、20 ~ 5, 000、好ましくは、20 ~ 1, 000、より好ましくは 20 ~ 500 の整数であり、そして

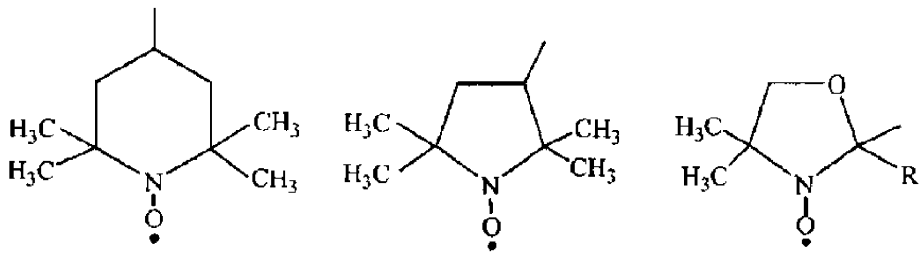
n は、独立して、3 ~ 1, 000、好ましくは、3 ~ 500、より好ましくは 3 ~ 100、特に好ましくは 5 ~ 50 の整数である。

R としては、より好ましいものとして、次式

40

【 0 0 2 3 】

【化2】



10

【0024】

式中、R'はメチル基である、
で表される基を挙げることができる。

【0025】

以上のブロックコポリマーは、特許文献1に記載されているか、記載された方法に準じて製造できる。

【0026】

有機-無機ハイブリッド複合体は、室温～90において、無機粒子と上記のブロックコポリマーを粉末化状態で単に混合して生成してもよい。一般的には、前記複合体は、両者を緩衝化したもしくは未緩衝化、必要により、水溶性有機溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルフォキシド(DMSO)、ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノール等を含む水性媒体中で溶解もしくは分散混合することにより生成できる。かような複合体は、その調製中に、自己組織化を介して形成される粒子もしくは高分子ミセルとしても提供できる。また、こうして形成された粒子もしくは高分子ミセルの乾燥、好ましくは凍結乾燥物としても提供できる。粒子の粒径は、出発原料として使用する無機粒子のサイズに依存するが、一般に、出発原料の無機粒子は、平均径が数nm～数mmの範囲内にあることができるが、具体的には3nm～1mm、一般的には3nm～500μm、好ましくは5nm～100nm、より好ましくは5nm～80nm、特に好ましくは10nm～50nmの範囲内にある。これらの中、無機粒子が磁性粒子である場合、平均粒径が500nm～1mm、好ましくは1μm～500nm、より好ましくは1μm～100μm、さらにより好ましくは1μm～50μmの粒子を用いることができる。ここにいう、粒径は、水性媒体中に溶解または分散した複合体粒子の動的光散乱(DLS)測定を行って確認できる値を意味する。

20

30

【0027】

複合体の無機粒子とブロックコポリマーの含有比率は、複合体粒子が水性媒体中で上記の粒径を有するものとして観察できるものであれば限定されない。したがって、当業者であれば、後述する複合体粒子の製造方法にしたがって、適当な上記含有比を選び複合体粒子を形成してみて、それらの動的光散乱を測定することにより、本発明に適する含有比を選択することができる。しかし、限定されるものではないが、上記一般式(II)で示され、ポリ(エチレングリコール)セグメントのmが20～5,000であり、かつ、nが3～1,000であるようなブロックコポリマーであり、無機粒子が平均径30nm～50nmのシリカ粒子である場合は、重量比(ポリマー:シリカ粒子)で100:5～100:300、好ましくは100:10～100:200、さらにより好ましくは100:20～100:100であることができる。一方、当該ブロックコポリマーであり、無機粒子が平均粒径5nm～1mmの磁性ナノ粒子である場合、複合体中の無機ナノ粒子とブロックコポリマーの含有比率(重量基準のポリマー:磁性ナノ粒子)は、1:10000、好ましくは1:1000、さらにより好ましくは1:100であることができる。

40

【0028】

水性媒体に含められるブロックコポリマーと無機粒子の自己組織化は、都合よくは、図1のシリカ内包RNPの調製方法の概念図にみられるようにブロックコポリマー(PEG

50

- b - P M N T) を、必要により酸性 (p H 1 ~ 5) に調整した、水性媒体中で溶解した後、必要により弱酸性 アルカリ性 (p H 6 ~ 1 0) に調整して脱プロトン化し、攪拌することにより進行させることができる。別法としては、水溶性有機溶媒 (例えば、D M F) にブロックコポリマーを溶解させた後、無機粒子を加え、こうして生成した混合液を、透析膜を通して蒸留水に対して透析することにより上記自己組織化を行うことができる。こうして形成される複合体粒子は、動的散乱測定の結果等を考慮すると、無機粒子が R N P または高分子ミセルに内包されてか、或はブロックコポリマーにより被覆されているものと推測できる。また、より具体的な方法については、後述する実施例を参照されたい。

【 0 0 2 9 】

こうして提供される有機 - 無機ハイブリッド複合体 (または無機粒子内包 R N P) は、体液中で均一に分散でき、安定に粒子の形態を保持できる。この R N P において、特に、無機粒子がシリカであり、ブロックコポリマーの連結基にイミノ (- N H -) が含まれる場合の R N P は、胃液のような低い p H の酸性環境下でも、少なくとも数十分にわたり安定に粒子の形態を保持する。なお、本明細書にいう体液、生体内、生理的、生理学的等の用語は、哺乳動物、例えばヒトについて使用することを意図している。このようなシリカ内包 R N P は、上記方法の后者の透析方法を用いて製造する場合には、透析前の溶液中にさらに種々の薬剤、好ましくはアニオン性または疎水性の薬剤を含めることにより、シリカ内包 R N P に当該薬剤を含有または内包させることができる。また、このような薬剤は、予め、調製したシリカ内包 R N P の水性媒体中での溶解または分散液にそれらを添加し、攪拌混合することにより、シリカ内包 R N P に内包または含有せしめることができる。こうして形成した、シリカおよび薬剤内包 R N P も、胃液のような低い p H の酸性環境下で、少なくとも数十分にわたり安定に粒子の形態を保持する。無機ナノ粒子が磁性粒子であり、ブロックコポリマーの連結基にイミノ (- N H -) が含まれる場合の R N P は、前記シリカ内包 R N P と同様に生体内の酸性環境下ですら一定時間安定に粒子の形態を保持する。

【 0 0 3 0 】

本発明の複合体の特定の使用に関してシリカ内包 R N P を例にとり説明するが、これらが本発明の複合体の用途を限定するものでない。シリカ内包 R N P (薬剤不含) は、当該技術分野で常用されている、ブドウ糖、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、乳酸等を含み、低 p H (酸性) にある腹膜透析液においても安定に粒子の形態を保持する。勿論、透析液パックを 2 室に分けて、使用直前に混ぜ合わせることで、p H を中性 (6 . 3 ~ 7 . 3) とした生理的にやさしい腹膜透析液においても、安定にシリカ内包 R N P (S i - R N P ということもある) の形態を保持できる。さらに、これらのシリカ内包 R N P は、腹膜を通して体外に滲みだした老廃物をシリカに吸着するものと理解できるように透析効率を向上させる。したがって、従来使用されている腹膜透析液に、シリカ内包 R N P を含めることにより、従来問題となっていた腹膜の劣化を抑制できる。上記のように想定されるシリカ内包 R N P の作用機序を考慮すれば、腹膜透析液には、より最近提案されたもの (例えば、グルコースに代え、イコサデキストリンを含有するようなイコデキストリン含有腹膜透析液等) も本発明にいう腹膜透析液に包含される。

【 0 0 3 1 】

また、上述したとおり、シリカおよび薬剤内包 R N P も、胃液のような低い p H の酸性環境下で、少なくとも数十分にわたり安定に粒子の形態を保持する。したがって、経口投与した後、胃を通過し、腸に薬剤を効率よくデリバリーするために、当該シリカおよび薬剤内包 R N P は都合よく利用することができる。例えば、限定されるものではないが、薬剤として消化器管薬であるレバミピドを選択すると、胃内での R N P の粒子形態を一定安定に時間安定に保持できるので、薬剤の胃腸内徐放性が達成できる。したがって、アニオン性の薬物であって、経口投与により腸にデリバリーするための薬物をシリカとともに内包した R N P が提供される。このような薬物としては、限定されるものではないが、デガフルウラシル、クレスチン、ロイコボリン、アセトアミノフェン、シクロホスファミ

10

20

30

40

50

ド、メルファラン、シタラピン オクホスファート、テガフル・ウラシル、テガフル・ギネスタット・オタスタットカリウム配合、ドキシフルリジン、ヒドロキシカルバミド、メトトレキサート、メルカプトプリン、エトボシド、アナストロゾール、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、ピカルタミド、フルタミド、リン酸エストラムスチン、メロキシカム、エトドラク、ピロキシカム、アンピロキシカム、ロルノキシカム、モフェゾラク、インドメタシンファルネシル、インドメタシン、スクリンダ、フェンブフェン、ジクロフェナクナトリウム、ナブメトン、ロキソプロフェンナトリウム、イブプロフェン、ザルトプロフェン、プラノプルフエン、アルミノプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、チアプロフェン酸、メフェナム酸、塩酸チアラミド、アザチオプリン、タクロリムス、メサラジン、エカベトナトリウム、レバミピド、アスピリン等を挙げることができる。

【0032】

無機粒子および、任意に薬剤、を内包するRNPを経口製剤とする場合、剤形により、当該RNPは、例えば、水性媒体中では、上記のような自己組織化した粒子の形態で存在することができ、また、固体製剤では、如何なる状態の当該RNPを含むこともできるが、水性媒体中で一旦、自己組織化した粒子を形成した後、凍結乾燥等により乾燥したものを含めるのが好ましい。

【0033】

かような医薬製剤は、本発明の目的に沿う限り、当該技術分野で周知の希釈剤、賦形剤（またはキャリアー）、添加剤を含めることができるが、上記凍結乾燥物それ自体であることもできる。医薬製剤が、例えば、経口投与用製剤であり、固形である場合、高分子環状ニトロキシドラジカル化合物を、ショ糖、乳糖、マンニトール、セルロース、トレハロース、マルチトール、デキストラン、デンプン、寒天、ゼラチン、カゼイン、アルブミン、グリセリド等から選ばれる1種以上の組み合わせで含むことができる。さらに、他の不活性希釈剤、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、パラベン、ソルビン酸、トコフェロールのような保存剤、システインのような抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、緩衝剤、甘味料、なども含めることができる。

【0034】

経口投与用液体製剤は、生理学的に許容される、乳剤、シロップ、エリキシル剤、懸濁剤および溶液製剤を包含する。これらの製剤は、一般に使用されている、不活性希釈剤、例えば、水を含むことができる。このような水溶液には、上述した、糖類や分子量200~100,000程度のポリエチレングリコールを含めることもできる。

【0035】

上記製剤は、使用時または当初から、液状、半液状であることができ、ここでは、希釈剤として、例えば、生理食塩水、緩衝化生理食塩水、滅菌水、等を使用して、非経口製剤とすることもできる。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】本発明のシリカ内包RNP調製の概念図。

【図2】製造実施例1で得られたナノ粒子のDLS測定結果を表すグラフ。

【図3】製造実施例3で得られたナノ粒子のポリマー重量に対するシリカの取り込み比率を表すグラフ。SiO₂-RNP¹はTEOSを用いて作成した粒子について、SiO₂-RNP²は市販シリカ粒子を用いて作成した粒子に対する結果である。

【図4】製造実施例3で得られたナノ粒子の各種pHの水溶液中の安定性を表すグラフ。

【図5】試験1による、製造実施例4で作製したレバミピド内包粒子のレバミピド含有量を解析した結果を表すグラフ。

【図6】試験例2で薬剤を内包したナノ粒子の酸性条件下での安定性を動的散乱法(DLS)によって評価した結果を表すグラフ。クロ塗り三角の曲線は、ポリマー重量当りシリカ含有率8.5wt%を、黒塗り丸の曲線は、ポリマー重量当りシリカ含有率0wt%の結果である。

10

20

30

40

50

【図 7】試験例 3 にしたがひ、酸性条件下にナノ粒子を放置した際の内包されている薬剤の放出挙動を示すグラフ。

【図 8】試験例 4 による、シリカ内包ナノ粒子の尿素吸着能の効率を示すグラフ。

【図 9】試験例 5 による、Si-RNP 腹腔内投与後の血中取り込み抑制試験の結果を示すグラフ。

【図 10】試験例 6 による、腹膜硬化症モデル動物を用いた RNP の治療効果を示すグラフ。

【図 11】製造実施例 5 で得られた磁性粒子が修飾された PEG-b-PMNT の量を表すグラフ。

【発明を実施するための具体例】

10

【0037】

以下、本発明を具体的に説明するが、本発明をこれらの具体的な態様に限定することを意図するものではない。なお、説明を簡潔にするため、高分子化ニトロキシドラジカル化合物としては、上記特許文献 1 (引用することにより、開示事項は、本明細書の内容となる) の製造例 2 および 4 にしたがって調製された PEG-b-PCMS-N-TEMPO または PEG-b-PMNT からナノ粒子 (以下、nRNP ともいう) を用いた例をベースに説明する。また、実施例に記載の分子量に関連する m、n の値、粒径に関連する、nm 及び μm の値は、それぞれ平均値である。

【0038】

製造実施例 1 :

20

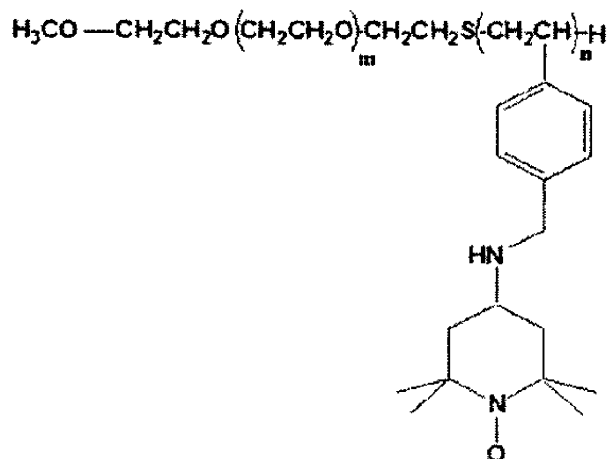
シリカ内包ニトロキシドラジカル含有ナノ粒子 (Si-nRNP) の調製方法 (その 1)

両親媒性ブロックポリマー: PEG-b-PMNT (下記式における m が約 100 であり、n が約 20 のものに相当する。それぞれ、m 部の Mn が 4600 で、PCMS の Mn が 3,300 から換算した) の水溶液 (5 mg/mL, 1 mL, pH 3) に、シリカナノ粒子 (10 nm, 0.5 mg) を加え、室温で攪拌した。次に、水酸化ナトリウムを加えて、pH 9 に調整することによってシリカ内包ニトロキシドラジカル含有ナノ粒子 (Si-nRNP) を作製した (図 1 参照)。

【0039】

【化 3】

30



40

PEG-b-PMNT: poly(ethylene glycol)-b-poly[p-4-(2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidine-1-oxyl)aminomethylstyrene]

【0040】

得られたナノ粒子の動的光散乱 (DLS) 測定を行ったところ、37 nm の粒子径を有することが明らかとなった。またシリカナノ粒子を含有させていない場合 (RNP と記載する)、粒子径が 22 nm であったことから、シリカナノ粒子が Si-RNP に内包され

50

たことが示唆される（図2参照）。

【0041】

製造実施例2：

シリカ内包ニトロキシドラジカル含有ナノ粒子（Si-nRNP）の調製方法（その2）

スクリーに0.2μmのシリンジフィルターを通したDMF 2mLと両親媒性ブロックポリマーポリマー：PEG-b-PMNT 10mgを入れ、ドライヤーを用いて熱を与え、ポリマーを完全に溶解した。このスクリー管にさらに、シリカナノ粒子（日産化学、MEK-ST、10-15nm、2.1-15.5mg）を所定量加えた。あらかじめ水に浸し膨潤させておいた分画分子量3500の透析膜にポリマーのDMF溶液をパスツールピペットで移し、2Lの蒸留水に対して透析を行った。数時間おきに外液の蒸留水を交換し、24時間透析を行った。回収した溶液に蒸留水を加え全量を6.5mLとした。この溶液に塩化ナトリウムを10mg/mlの濃度で加えた後、0.2μmのシリンジフィルターを通し、内包されていないシリカ粒子を除去した。シリカの内包量はプラズマ発光分光分析装置によりケイ素（Si）の定量を行った。結果を下記表1に示す。

10

【0042】

【表1】

表1:

SiO ₂ 仕込み量 mg	SiO ₂ 含有量 mg	粒径 nm	PDI
2.1	0.82	80	0.21
5.2	2.5	85	0.29
10.3	6.8	92	0.22
15.5	10.5	82	0.28

20

30

【0043】

製造実施例3：

シリカ内包ニトロキシドラジカル含有ナノ粒子（Si-nRNP）の調製方法（その3）

（1）調製方法：

nRNP（20mg/mL）水溶液1mLにテトラエトキシシラン（TEOS）または市販のシリカ粒子（日産化学、スノーテックス）を所定量加え80℃で24時間攪拌した。攪拌後水を用いて透析（MWCO=1,000,000）を行い精製し、シリカ内包ニトロキシドラジカル含有ナノ粒子（Si-nRNP）を得た。内包されたシリカの量はプラズマ発光分光分析装置により定量した。結果を図3に示す。

40

（2）上記で得られたSi-nRNPの水溶液中での安定性

上記の方法で作成したSi-nRNPまたはSi不含nRNPを、それぞれ指定するpH水溶液で室温下、15分間インキュベートした際の粒子の安定性を光散乱強度で評価した。結果を図4に示す。

【0044】

製造実施例4：

シリカ内包ナノ粒子に抗炎症作用を有する薬剤であるレバミピドの内包

シリカ含有量が異なるシリカ内包ナノ粒子4種類（シリカ含有量0wt%，11wt%，14wt%，36wt%，88wt%/ポリマー重量）を、各1mLをマイクロチュー

50

ブに移し、レバミピド 3 mg を加え、室温下、攪拌機により 24 時間 rpm 500 で攪拌を行った。攪拌後、内包されていないレバミピドを除去するために 0.2 μm のシリンジフィルターを通した。

【0045】

レバミピド内包操作前後のシリカ含有量と粒径を下記表 2 にまとめて示す。

【0046】

【表 2】

表 2:

レバミピド内包前 シリカ含有量	レバミピド内包後 シリカ含有量	レバミピド内包前		レバミピド内包後	
wt% /polymer weight	wt% /polymer weight	粒径 nm	PDI	粒径 nm	PDI
0	0	63	0.27	77	0.35
12	8.5	81	0.21	110	0.25
14	11	72	0.23	135	0.33
36	31	75	0.24	174	0.26
88	40	66	0.19	184	0.28

表中、PDI は粒子径多分散度を表す。

【0047】

試験例 1：作製したレバミピド内包粒子のレバミピド含有量を解析

作製したレバミピド内包粒子のレバミピド含有量は、レバミピドの吸収極大波長である 330 nm の吸収スペクトルを測定することで解析した。その結果を図 5 に示す。

【0048】

図 5 から、シリカを含有していないナノ粒子に比べシリカを含有しているナノ粒子の方が多くのレバミピドを内包できることが確認できる。

【0049】

試験例 2：薬剤を内包したナノ粒子の酸性条件下での安定性

薬剤として、上記の製造実施例 4 のレバミピドを内包したナノ粒子（ポリマー重量当りシリカ 8.5 wt 含有）の酸性条件下での安定性を評価する為に pH 3 での散乱強度変化を測定した。ディスポートブル・ロウ・サイズ・キュベット（Disporsable low size cuvette）に、脱イオン水 350 μL、緩衝液（pH 3）40 μL を入れ、ピペティングにより攪拌した後、サンプルを 10 μL 入れ、散乱強度を測定した。なお、測定は 1 分間に 1 回測定する条件に設定し、pH 3 に調節してから 4 分後に測定を開始し、連続で 15 分間散乱強度を測定した。結果を図 6 に示す。

【0050】

図 6 から、シリカ含有なしのナノ粒子は 20 分後には、もとの約 40% の散乱強度へ低下するのに比べ、シリカを内包したナノ粒子では散乱強度の変化はほとんど見られなかった。したがって、酸性環境下においてもナノ粒子が安定に存在していることが確認された。

【0051】

試験例 3：酸性条件下にナノ粒子を放置した際の内包されている薬剤の放出挙動

pH 3 の酸性条件下にナノ粒子（上記の試験 2 と同じ）を 20 分間放置した際の内包されている薬剤レバミピドの放出挙動の評価を行った。酸性条件下でナノ粒子が崩壊し、レ

10

20

30

40

50

バミピドが放出されていれば、0.2 μmのシリンジフィルターを通すことで除去することが可能である。

【0052】

そこで、pH7の条件に調製し吸収を測定したものを、レバミピド内包量の基準(100%)として、酸性条件下に置かれたナノ粒子のレバミピド内包量を測定し、放出されたレバミピドの割合を求めた。その結果を図7に示す。

【0053】

シリカなしのナノ粒子では内包した薬物の43%が放出されるのに対し、シリカを8.5wt%(ノポリマー重量)含有させることで17%の放出に抑制することができた。

【0054】

以上の結果より、シリカを含有したナノ粒子ではシリカを含まないナノ粒子に比べ、酸性条件下で薬物を安定に内包できることが確認された。

【0055】

試験例4：シリカ内包ナノ粒子の尿素吸着能の試験

腹膜透析モデルとして、市販で用いられている透析液(ダイアニール-N PD4、Baxter、成分(w/v%)ブドウ糖1.36 塩化カルシウム0.0183 塩化マグネシウム0.00508 乳酸ナトリウム0.448 塩化ナトリウム0.538、体積10mL)とSi-nRNP(ポリマー濃度5mg/mL、シリカゲル濃度0.25mg/mL)が入った透析膜(分画分子量12,000~14,000)を尿素溶液(190mg/dL、20mL)の中に浸し、外液にある尿素量を比色分析法により定量した。外液の尿素量を示す結果を図8に示す。市販に用いられている透析液やRNP含有透析液では、透析速度が同程度であったが、Si-nRNPを用いると透析効率が向上することが明らかとなった。この結果は、Si-nRNPを透析液として用いた場合に、透析時間や効率を向上させることを示す。

【0056】

試験例5：Si-nRNP腹腔内投与後の血中取り込み抑制試験

通常、低分子量の化合物は、腹腔内に投与した後、血中に取り込まれ、全身に拡散することが懸念される。実際に低分子化合物TEMPOを腹腔内に投与した後、血中内の電子スピン共鳴(ESR)シグナルを測定した結果を図9に示す。図9から、一時間以上にわたって、血中に薬物が存在することが明らかである。高濃度の低分子TEMPO化合物の投与は、血圧低下やミトコンドリアのエネルギー伝達系の阻害などの副作用を生じる。一方、シリカ内包RNP(Si-nRNP)は腹膜から全く透過しないため、血中移行性がないことを確認できた。これは、全身への毒性を懸念する必要がなく、極めて安全な腹膜透析液として期待されるデータである。

【0057】

試験例6：腹膜硬化症モデル動物を用いたSi-nRNPの治療効果

腹膜硬化モデルラットは、0.1%(v/v)のグルコンサンクロロヘキシジン(Chlorhexidine gluconate)を腹腔内に一週間毎日投与することにより作成した。また生理食塩水(saline)、Si-nRNP、もしくは低分子化合物TEMPOLを同時に一週間毎日投与することによって、その腹膜劣化抑制効果を腹膜炎症により産生されるスーパーオキシド量を定量することにより調べた。結果を図10に示す。

【0058】

一週間後、ラットを解剖し、腹膜をホモジネートした後、スーパーオキシド反応性化学発光試薬(MPEC: 2-methyl-6-p-methoxyphenylethynylimidazopyrazinone)を用いて評価したところ、Si-RNPはChlorhexidine gluconateによって引き起こされるスーパーオキシドの産生を抑制していることが明らかとなり、低分子化合物のTEMPOLに比べても非常に効果が高いことが示された。

【0059】

10

20

30

40

50

製造実施例 5 :

磁性粒子内包ニトロキシドラジカル含有ナノ粒子 (Fe-nRNP) の調製方法 - pH 7.4 (生体条件下) における表面修飾 -

1. 5 mL マイクロチューブに、各カチオン性セグメント PMNT の重合度 (unit : 製造実施例 1 の式中の n の値に相当する。) がそれぞれ、5, 10, 20, 30 unit の PEG-b-PMNT を、磁性粒子 (90 μg (カルボキシ基 22.5 nmol、ライフテクノロジーズから入手、製品名: Dynabeads (r) M-270 Carboxylic Acid、粒径: 2.8 μm) のカルボキシ基に対して、50、100、200 アミノ mol 等量をそれぞれ秤量した。表 3 に仕込み量をまとめる。0.1 M HCl の 10 μL を PEG-b-PMNT に加えることにより PEG-b-PMNT を溶かし、磁性粒子を 3 μL (90 μg、22.5 カルボキシ基 mol) と pH 7.4 のリン酸バッファーを 240 mL 加え、pH を測定した。0.1 M NaOH と 0.1 M HCl を用いて pH を 7.4 に調整し、約 24 時間攪拌した。攪拌後、磁性粒子表面に吸着していない未吸着 PEG-b-PMNT を除去するため、磁石を用いて PEG-b-PMNT 修飾磁性粒子 (Fe-nRNP) を壁面に集め、溶液を洗浄した。その後 pH 7.4 のリン酸バッファーを 250 μL 加え、攪拌後、同様に溶液を取り除くことにより未吸着の PEG-b-PMNT を取り除いた。この動作を 4 回繰り返すことで未吸着の PEG-b-PMNT を完全に取り除いた。取り除いたことを確認するために、4 回目の洗浄液を回収しておき、電子スピン共鳴 (ESR) 測定をすることでシグナルが消失していることを確認した。PEG-b-PMNT の修飾量は、ESR 測定を用い、電子スピンスペクトルの積分値により行った。

【0060】

【表 3】

表 3 : 各 unit の等量

Unit 数	50eq	100eq	200eq
5unit	1.5[mg]	3.0[mg]	
10unit	1.0[mg]	2.0[mg]	4.0[mg]
20unit	0.6[mg]	1.2[mg]	2.4[mg]
30unit	0.5[mg]	1.0[mg]	2.0[mg]

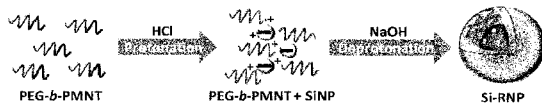
PEG-b-PMNT の表面修飾量をまとめた結果を図 11 に示す。図 11 のグラフより、上記の結果同様、短い鎖長の方が長い鎖長よりも修飾量が多いことが分かる。また、PEG-b-PMNT の添加量依存的に、PEG-b-PMNT が磁性粒子に修飾される量が上昇していることが示された。

【産業上の利用可能性】

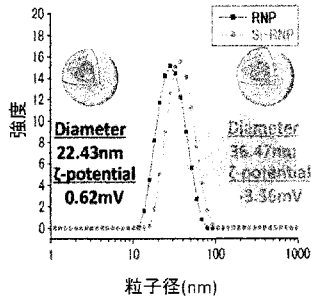
【0061】

本発明の有機-無機ハイブリッド複合体は、例えば、それ自体、腹膜透析液の性質を向上でき、また、他の薬剤をさらに含めるたうえで、経口投与により当該薬剤を腸にデリバリーするための担体として使用できる。したがって、例えば、製薬業界で利用できる。

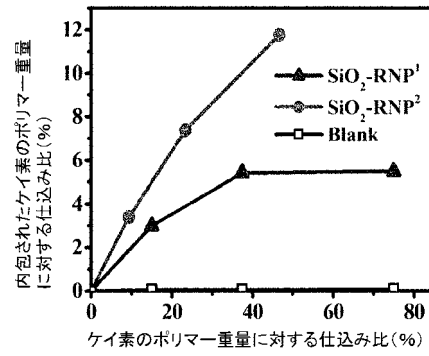
【 図 1 】



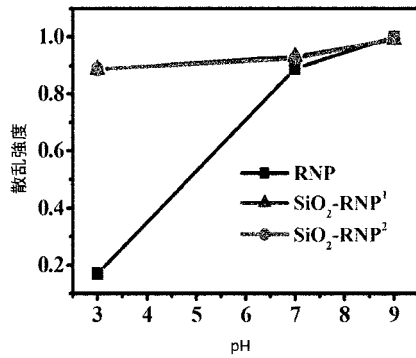
【 図 2 】



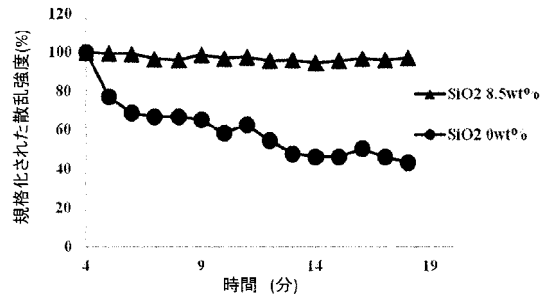
【 図 3 】



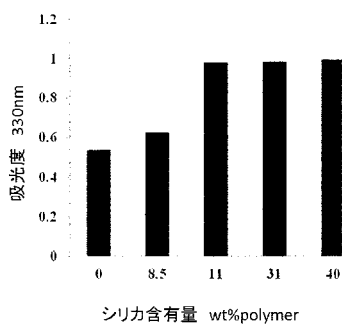
【 図 4 】



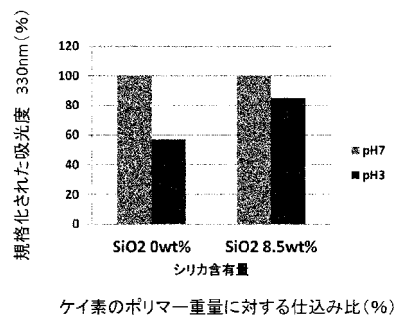
【 図 6 】



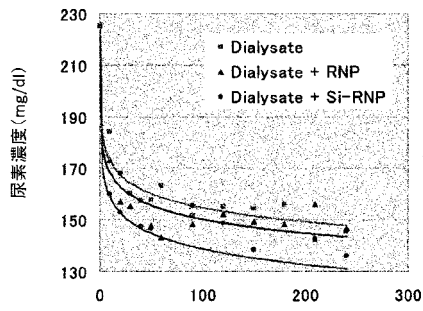
【 図 5 】



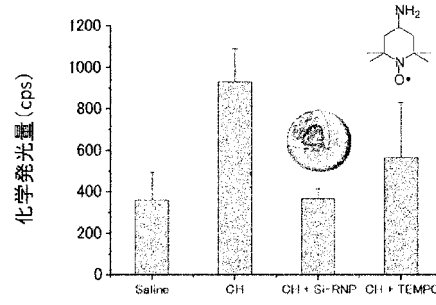
【 図 7 】



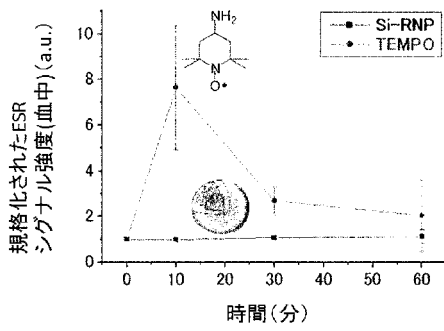
【 図 8 】



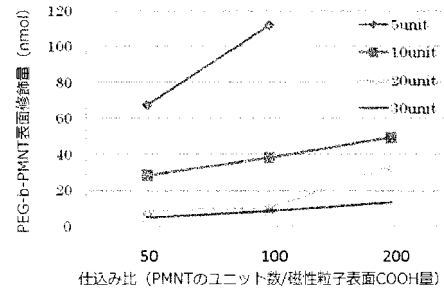
【 図 10 】



【 図 9 】



【 図 11 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2013/052769
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet. 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) C08L53/00, A61K9/51, A61K31/77, A61K31/787, A61K45/00, A61K47/48, A61P1/04, A61P7/08, A61P29/00, A61P43/00, C01B33/18, C08G85/00, C08K3/10, C08K3/36 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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-184429 A (University of Tsukuba), 22 September 2011 (22.09.2011), claims 1, 2, 5, 9 (Family: none)	1-15
A	JP 2011-173960 A (University of Tsukuba), 08 September 2011 (08.09.2011), claim 1 (Family: none)	1-15
A	JP 2008-525600 A (Abbott Cardiovascular Systems, Inc.), 17 July 2008 (17.07.2008), claims 1, 2, 10, 13 & US 2006/0142541 A1 & US 2008/0206306 A1 & US 2008/0293893 A1 & WO 2006/071860 A1	1-15
<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 15 April, 2013 (15.04.13)		Date of mailing of the international search report 23 April, 2013 (23.04.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/052769

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-298280 A (Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.), 10 November 1998 (10.11.1998), claim 1; paragraph [0004] & US 6001905 A & EP 873991 A1	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/052769

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C08L53/00(2006.01)i, A61K9/51(2006.01)i, A61K31/77(2006.01)i,
A61K31/787(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61K47/48(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P7/08(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C01B33/18(2006.01)i, C08G85/00(2006.01)i,
C08K3/10(2006.01)i, C08K3/36(2006.01)i

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

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 5 2 7 6 9									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照											
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. C08L53/00, A61K9/51, A61K31/77, A61K31/787, A61K45/00, A61K47/48, A61P1/04, A61P7/08, A61P29/00, A61P43/00, C01B33/18, C08G85/00, C08K3/10, C08K3/36											
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>1971-2013年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2013年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2013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	1971-2013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
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)											
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	JP 2011-184429 A (国立大学法人 筑波大学) 2011.09.22 請求項 1、2、5、9 (ファミリーなし)	1-15									
A	JP 2011-173960 A (国立大学法人 筑波大学) 2011.09.08 請求項 1 (ファミリーなし)	1-15									
<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 15.04.2013		国際調査報告の発送日 23.04.2013									
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) 中村 英司	4 J 4772								
		電話番号 03-3581-1101 内線 3457									

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 5 2 7 6 9
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
A	JP 2008-525600 A (アボット カーディオヴァスキュラー システムズ インコーポレイテッド) 2008.07.17 請求項 1、2、10、13 & US 2006/0142541 A1 & US 2008/0206306 A1 & US 2008/0293893 A1 & WO 2006/071860 A1	1-15
A	JP 10-298280 A (チバ スペシャルティ ケミカルズ ホールディング インコーポレーテッド) 1998.11.10 請求項 1、【0004】 & US 6001905 A & EP 873991 A1	1-15

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2013/052769

発明の属する分野の分類

C08L53/00(2006.01)i, A61K9/51(2006.01)i, A61K31/77(2006.01)i, A61K31/787(2006.01)i,
A61K45/00(2006.01)i, A61K47/48(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P7/08(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C01B33/18(2006.01)i, C08G85/00(2006.01)i,
C08K3/10(2006.01)i, C08K3/36(2006.01)i

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	
A 6 1 K 31/787 (2006.01)	A 6 1 K 31/787	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, 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, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

- (72) 発明者 吉富 徹
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
- (72) 発明者 矢口 達也
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
- (72) 発明者 山下 真代
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
- (72) 発明者 ホサイン モハメド アムラン
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
- (72) 発明者 吉成 友貴
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
- (72) 発明者 植田 敦志
茨城県土浦市桜ヶ丘町29-2-6
- (72) 発明者 平山 暁
茨城県つくば市天久保四丁目3番15 国立大学法人筑波技術大学内

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA95 BB01 CC04 DD29 EE25 FF51 FF68
4C086 AA01 AA02 FA03 FA06 MA02 MA05 MA52 NA13 ZA81
4J002 BP001 DC006 DE116 DJ016 FD016 GB00 GB04

(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。