

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-197403

(P2007-197403A)

(43) 公開日 平成19年8月9日(2007.8.9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46	4 C 0 7 6
A 6 1 B 8/00 (2006.01)	A 6 1 B 8/00	4 C 1 6 7
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	4 C 6 0 1
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	
A 6 1 M 37/00 (2006.01)	A 6 1 M 37/00	

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2006-20495 (P2006-20495)	(71) 出願人	000005108 株式会社日立製作所 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号
(22) 出願日	平成18年1月30日 (2006.1.30)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(出願人による申告) 平成17年度、文部科学省、科学技術振興調整費による委託研究、産業再生法第30条の適用を受ける特許出願		(72) 発明者	川畑 健一 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地 株式会社日立製作所中央研究所内
		Fターム(参考)	4C076 AA17 AA19 AA95 CC27 DD35H DD38 DD59 DD63 DD70 FF21 FF70 4C167 AA80 BB45 CC05 EE08 GG12 GG16 HH08 4C601 DE07 FF15 FF16

(54) 【発明の名称】 薬物キャリアー及び超音波装置

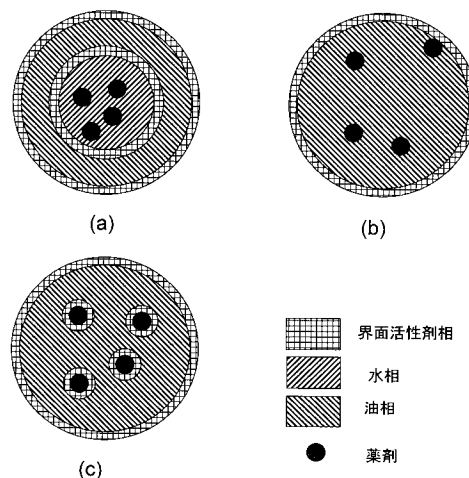
(57) 【要約】

【課題】 超音波照射により可逆的に液体から気体へと相変化を生じ、内包した薬物の流出を生じることなく薬物の存在状態を診断装置で検出ことを可能とする薬物キャリアー及び該キャリアーと組み合わせて用いる薬物放出用超音波装置を提供する。

【解決手段】 37 以下の沸点を有する難水溶性物質と 37 より高い沸点を有する難水溶性物質の混合物に薬剤を内包し、両親媒性物質からなる膜で包んで薬物キャリアーを構成した。

【選択図】 図1

図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

薬剤投与対象の体温以下の沸点を有する第 1 の難水溶性化合物と薬剤投与対象の体温を超える沸点を有する第 2 の難水溶性化合物との混合物と、前記混合物中に含有される薬剤とを有し、前記混合物は両親媒性物質からなる膜に包まれていることを特徴とする薬剤キャリアー。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の薬剤キャリアーにおいて、前記体温は 37 であり、前記第 1 の難水溶性化合物と前記第 2 の難水溶性化合物のモル比が 10 : 90 以上 80 : 20 以下であることを特徴とする薬物キャリアー。

10

## 【請求項 3】

請求項 1 に記載の薬剤キャリアーにおいて、超音波照射により前記第 1 の難水溶性化合物が気化し、前記第 2 の難水溶性化合物は気化した第 1 の難水溶性化合物の超音波吸収により二次的に気化することを特徴とする薬物キャリアー。

## 【請求項 4】

請求項 1 に記載の薬剤キャリアーにおいて、前記混合物は、投与時に液体であり、ピーク強度  $1 \sim 20 \text{ W} / \text{cm}^2$  の超音波パルス照射により気体となり、超音波照射を終了すると元の液体に戻ることを特徴とする薬物キャリアー。

## 【請求項 5】

請求項 1 に記載の薬剤キャリアーにおいて、前記第 2 の難水溶性化合物は前記第 1 の難水溶性化合物の少なくとも 1 つの水素原子あるいはハロゲン原子をアルキル基あるいはハロゲン化アルキル基に置換した構造を有することを特徴とする薬物キャリアー。

20

## 【請求項 6】

請求項 1 に記載の薬剤キャリアーにおいて、前記第 2 の難水溶性化合物は前記第 1 の難水溶性化合物の少なくとも 1 つのハロゲン原子を水素原子に置換した構造を有することを特徴とする薬物キャリアー。

## 【請求項 7】

請求項 1 に記載の薬剤キャリアーにおいて、前記薬物は水溶性であることを特徴とする薬物キャリアー。

## 【請求項 8】

請求項 1 に記載の薬剤キャリアーにおいて、前記薬物は脂溶性であることを特徴とする薬物キャリアー。

30

## 【請求項 9】

被検体に対して超音波を送受信する超音波トランスデューサと、  
前記超音波トランスデューサを制御する制御部と、  
前記超音波トランスデューサによって受信した信号から画像を生成する画像生成部とを有し、

前記制御部は、前記超音波トランスデューサをピーク強度  $1 \sim 20 \text{ W} / \text{cm}^2$  の超音波パルスを照射する第 1 のモードと、被検体の超音波画像を取得する第 2 のモードと、ピーク強度  $10 \sim 10 \text{ kW} / \text{cm}^2$  の超音波パルスを照射する第 3 のモードで動作させることを特徴とする超音波装置。

40

## 【請求項 10】

請求項 9 記載の超音波装置において、複数の超音波トランスデューサを有し、前記複数の超音波トランスデューサのうちの 1 つは前記第 3 のモード専用の超音波トランスデューサであることを特徴とする超音波装置。

## 【請求項 11】

請求項 9 記載の超音波装置において、前記第 1 のモードの動作が行われたことを条件として前記第 3 のモードの動作を許容することを特徴とする超音波装置。

## 【請求項 12】

請求項 10 記載の超音波装置において、前記第 1 のモードの直後に前記第 2 のモードで

50

取得した超音波画像中での輝度が所定以上の領域に前記第3のモードの超音波パルスを照射することを特徴とする超音波装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物を患部に送達するキャリアー及び超音波照射によりキャリアーからの薬物の放出を行う医療用の超音波装置に関する。

【背景技術】

【0002】

薬物を体内に投与する際、そのままではなく、薬物を界面活性剤、リン脂質、タンパクなどからなるキャリアーに内包して投与する手法は、体内で薬物を長時間滞留させ徐放性薬剤としたいときや、目的の部位のみで薬物濃度を高くしたい際に用いられることが多い。このような手法はドラッグデリバリーシステム(DDS)と呼ばれる。DDSには、時間経過と共にキャリアーから薬剤が徐々に漏れてくることを利用する受動的なシステムと、キャリアーを外部刺激により破壊し、積極的に特定の部位の薬物濃度を高める能動的なシステムとがある。後者の能動的なDDSにおいて最も広く用いられる外部刺激は温度である。リン脂質は相転移温度とよばれる一定の温度以上ではゲル状態から液晶状態に転移し、流動性が高くなる。体温より少し高めに相転移温度を設定したリン脂質膜に薬物を封入し、目的部位を加温することにより、体内に投与された薬物のうち目的部位に移行したもののみがキャリアーであるリン脂質膜の外に放出されるという仕組みである。

【0003】

このような温度上昇によりキャリアーの透過性を高めるという手法は、しかしながら以下の二つの問題点を有している。

(1)キャリアー膜を瞬間的に破壊するのでなく透過性を向上させているだけなので、薬物の放出に時間がかかる

(2)血流により体内温度の均一化が起こるため、特に、正常組織に影響を与えない程度の弱い加温(42以下)では、体内で温度上昇を局所的に行うのは困難。

【0004】

このような温度上昇を用いるDDSに対し、超音波エネルギーによりキャリアーを破壊するという手法も存在する。これは、ミクロンサイズの気泡が診断用に用いられるMHz近辺の周波数の超音波に共振する現象を利用したもので、気泡をリン脂質等で安定化し、かつリン脂質膜内に薬物を封入することにより、気泡破壊と共に薬物放出を行うものである。温度上昇を用いる前述の方法に比べたこの超音波エネルギーを用いる方法の利点は、以下の二点である。

(1)キャリアーを破壊するため、薬物を瞬間的に放出できる

(2)超音波エネルギーは、収束波を用いることで $1\text{ cm}^3$ 以下の微小領域に限局させることが可能。

【0005】

【非特許文献1】Allen, Nature Rev.Cancer 2:750-763(2002)

【非特許文献2】Winter et al., Magnetic Resonance in Medicine 50:411-416(2003) 40

【非特許文献3】Grant et al., Magnetic Resonance in Medicine 11:236-243(1989)

【非特許文献4】Sahoo et al., Langmuir 17:7907-7911(2001)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

上記超音波エネルギーを用いる手法は、以下の二つの欠点を有している。

(1)気体であるため、容易に肺から排泄され、体内滞留時間が短い

(2)造影剤としての機能により目的部位に薬剤があるかどうかチェックできるが、チェック時に気泡が破壊されるため、薬剤の集積濃度などに対するフィードバックが効かない。つまり、せっかくの超音波造影剤としての機能が使えないことになる。

## 【 0 0 0 7 】

第一の欠点は、例えば直接マイクロバブルを投与するのではなく、投与時には液体で超音波照射によりマイクロバブルとなる相変化型のキャリアーを用いることで解決できる。しかしながら、第二の欠点は従来の薬物、超音波システムを用いては解決できなかった。

## 【 0 0 0 8 】

このように、従来の超音波エネルギーを直接用いるDDSは、気泡を破壊することから瞬間的に薬物の放出が可能であるが、造影剤として機能することと薬物を放出することとが同時に起こるため、気泡による造影効果を有効に活用し、適切なタイミングで薬物の放出を行うことができないという課題があった。

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 0 9 】

本発明者は、生体投与時には液体で薬物キャリアーとしての機能を有し、超音波照射を行って気泡が生成しても超音波照射終了後に元の液体に戻る性質を有する薬物キャリアーを用いることにより上記課題を解決できることを着想した。通常、超音波照射により液体から気体に変化する相変化型超音波造影剤の主成分は、パーフルオロペンタンなど沸点が37以下の揮発性難水溶性物質である。これらの物質はそのまま体内に投与されると生体内で急激に沸騰するが、エマルション化などにより微粒子の形態にすると、界面張力が液体微粒子の半径に反比例することにより、みかけの沸点が上昇し、体内に投与してもすぐには気化しない。この状態で超音波を照射すると、エマルションの系が崩れ難水溶性物質は裸の状態に近くなるため、沸点を超えた温度により気化が生じる。このことから、37以下の揮発性難水溶性物質を用いる場合には、液体の気化により生成する気泡は不可逆的に存在し、液体に戻ることはない。

## 【 0 0 1 0 】

発明者は、沸点が37を越える難水溶性の物質に超音波照射すると、液体から気体に変わるものの、超音波照射を停止すると液体から気体に戻る現象を発見した。しかしながら、通常、沸点が37を越える難水溶性の物質を気化させるには高強度の超音波照射が必要となり、侵襲性が高くなる恐れがある。そこでさらに検討を重ね、沸点が37を超える難水溶性物質（高沸点物質）と沸点が37以下の難水溶性物質（低沸点物質）との混合液体を用い、かつ高沸点物質、低沸点物質両者の構造が近い、すなわち両者ともフッ化炭素である、あるいは両者とも炭化水素である、あるいは他者が一方の物質のフッ素原子を数個水素に置換したものである際には、両者の間に相互作用が働き、超音波照射によりまず低沸点物質が気化し、その気化に伴う混合物の超音波吸収係数の上昇により高沸点化合物も二次的に気化する現象が生じ、10W/cm<sup>2</sup>程度以下の低強度超音波照射により可逆的に液体から気体へと変化するキャリアーが実現できることを発見するに至った。特に、高沸点化合物として沸点が60以上100以下のフッ化炭素あるいはフッ化炭化水素を用いることにより安定性が高まることがわかった。

## 【 0 0 1 1 】

キャリアーの形態としては、生体適合性の高いリン脂質を主成分としたミセル、エマルション、リポソームの形態をとることが望ましいが、超音波相変化を妨げる形態でなければ特に制限はない。また、内包する薬剤が水溶性か脂溶性かによって薬剤内包時の形態は異なる。図1に薬剤を内包したキャリアーの構造を示す。

## 【 0 0 1 2 】

図1(a)は水溶性薬剤を、図1(b)は脂溶性薬剤をそれぞれ内包したキャリアーの構造を示し、また、図1(c)は水溶性薬剤を逆ミセルとして内包する際の構造を示している。図1において油相は超音波により相変化を生じる難水溶性物質単独あるいは難水溶性物質と植物油等の生体適合性の高い油との混合物を含む相である。また、水相は、生理食塩水あるいはリン酸バッファなどの生体に投与可能な等張液からなる。界面活性剤相は、図1(a)及び図1(b)においては、リン脂質を含む生体適合性の高い界面活性剤単独あるいは界面活性剤と安定化成分との混合物を含む。図1(a)におけるキャリアーは、薬剤を含む水相が界面活性剤相に覆われ、さらにその外側に油相が界面活性剤相に覆わ

10

20

30

40

50

れた構造をとる。また、図1(b)におけるキャリアーは、薬剤を含む油相が界面活性剤相に覆われた構造をとる。また、図1(c)におけるキャリアーは、界面活性剤相に覆われた薬剤を含む油相が界面活性剤相に覆われた構造をとる。

#### 【0013】

すなわち、本発明における薬物キャリアーは、37以下の沸点を有する難水溶性化合物(化合物1)と37を超える沸点を有する難水溶性化合物(化合物2)を含む。化合物1と化合物2とのモル比は0.1以上4以下であることが望ましい。また、本発明におけるキャリアーは、上記化合物1と化合物2とを含み、リン脂質、界面活性剤、あるいはタンパクなどの両親媒性物質からなる膜構造をとることができる。膜構造は、ミセル、エマルション、リポソームのいずれかの形態をとることができる。本発明におけるキャリアーは、水溶性薬物をフッ素系界面活性剤により逆ミセルとして植物油など生理学的に許される有機溶媒に分散させたものを含むことができる。また、本発明における薬物観察・放出装置は、キャリアーを可逆的に液体から気体へと変えて薬剤の目的部位への集積度を測定する観察モードとキャリアーを不可逆的に液体から気体へ変え、薬物を放出する破壊モードを有する。また、前記装置は、破壊モードに入る際に、装置立ち上げ後、最低一度の観察モードの使用を行ったかどうかを判定し、観察モードを使用していない場合には、破壊モードに入れないよう構成することができる。

10

#### 【発明の効果】

#### 【0014】

本発明によれば、薬物を流出することなく液体から気体へと可逆的に相変化を起こし、薬物キャリアーの存在を確認することができる。また、薬剤を含むキャリアーが適切な状態にあることを確認した上で、不可逆的に破壊し薬物を放出することが可能である。これらの効果により安全な診断・治療技術を提供することができる。

20

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0015】

以下に本発明のキャリアーの有効性を示す試験例及び実施例を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限られるものではない。

#### 【0016】

#### 〔試験例1〕造影効果の可逆性に関する試験例

本発明における薬物キャリアーが超音波照射時に可逆的に液体から気体に変化することを示すための試験例を図2、図3、及び図4を用いて説明する。

30

#### 【0017】

図2は、試験を行うための実験系を示す図である。この実験系は、樹脂製水槽1、37に設定された脱気水2、サンプル封入チューブ3、サンプル4、チューブ端固定クリップ5a, 5b、サンプル固定具6、サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ7、相変化観察用超音波診断装置プローブ8、超音波診断装置9、相変化超音波信号発生装置10、増幅器11から構成される。試験は以下の通り行った。まず、以下に示す手法によりキャリアーを調製する。以下の成分を一緒に添加し、そして生理食塩水を全体で25mlになるようゆっくり添加し、ULTRA-TURRAX T25(Janke&Knukel, Staufen Germany)中にて9500rpmで氷温にて1分間ホモジナイズした。

40

#### 【0018】

グリセロール	2.0 g
- トコフェロール	0.02 g
コレステロール	0.1 g
レシチン	1.0 g
パーフルオロペンタン	0.086 g (300 nmol)
パーフルオロヘプタン	0.27 g (700 nmol)

#### 【0019】

このエマルションを、Emulsiflex-C5(Avestin, Ottawa Canada)中で20MPaにて高圧乳化処理を2分間行い、0.4ミクロンのメンブレンフィルターによりろ過した。以

50

上の処理により、ほぼ透明のマイクロエマルジョンを得た。得られたマイクロエマルジョンの98%以上が200nm以下の直径を有することがLB-550(堀場製作所、東京)にて測定できた。

#### 【0020】

次に図2の実験系を用いて、サンプル封入チューブ3(タイゴンチューブ内径1.59mm, 外径3.18mm)に調製したキャリアーを封入し、相変化観察用超音波診断装置プローブ(日立メディコ製EUP-L53S、7.5MHz)8及び超音波診断装置(日立メディコ製EUB-8500)9で観察を行いつつ、サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ(周波数3.4MHz、直径40mm、F数:1)7よりパルス超音波を照射し、超音波診断装置9上において、サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ7による超音波照射前、照射中、照射後の超音波診断装置画像を取得した。なお、サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ7と超音波診断装置9とは同期されており、相変化観察用超音波診断装置プローブ8から照射される診断用超音波の送受波がサンプルに当たっているときには、サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ7からは超音波が照射されないよう調整されている。

10

#### 【0021】

得られた結果の一例を、図3及び図4を用いて説明する。図3は、サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ7より周波数3.4MHz、ピーク強度 $4\text{ W/cm}^2$ 、パルス周期35ms(5msオン、30msオフ)の条件で超音波を0.5秒照射した際のサンプルの超音波断層像を、超音波診断装置9を用いてWPIモードにより得たものである。サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ7より計4回超音波を照射し、超音波照射中及び照射後の画像をそれぞれ示している。4回の照射いずれにおいても、超音波照射中にサンプルの輝度が上昇し、照射後に元に戻っている。

20

#### 【0022】

図4は、図3の超音波断層像からサンプルの平均輝度を数値化したものである。図3及び図4から、本発明における薬剤キャリアーが超音波照射により可逆的に輝度変化を生じることがわかる。WPIモードはマイクロバブルに関し特に感度が高い描画モードであることから、本発明における薬剤キャリアーが、超音波照射により可逆的に液体と気体とに相変化を生じることが明らかである。超音波ピーク強度を $1\sim 20\text{ W/cm}^2$ の範囲で変化させて試験を行い、同様の結果を得た。また、サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ7より照射する超音波の周波数を $0.5\sim 7\text{ MHz}$ の範囲で変化させて試験を行い、ほぼ同様の結果を得た。さらに、パルス周期を1ms以上1s以下(デューティ比0.1以上0.5以下)に変化させて試験を行った結果もほぼ同様であった。

30

#### 【0023】

なお、本試験においては、相変化用低沸点難水溶性物質としてパーフルオロペンタン(沸点30)を、また相変化用高沸点難水溶性物質としてパーフルオロヘプタン(沸点82)をそれぞれ用いているが、相変化用高沸点難水溶性物質として、1H-パーフルオロヘキサン(沸点70)及びパーフルオロオクタン(沸点105)を用いても同様の効果を得た。また、相変化用低沸点難水溶性物質としてペンテン(沸点30)あるいはペンタン(沸点36)を、相変化用高沸点難水溶性物質としてヘキサン(沸点69)あるいはヘプタン(沸点98)を用いても本試験とほぼ同等の結果を得た。

40

#### 【0024】

〔試験例2〕キャリアー組成による可逆性の変化に関する試験例

試験例1と同じく図2に示す構成の実験系を用いて、以下に示す手法で調製した成分の異なるキャリアーに超音波を照射した際の輝度変化を調べた。以下の成分を一緒に添加し、そして生理食塩水を全体で25mlになるようゆっくり添加しながら、ULTRA-TURRAX T25(Janke&Knukel, Staufen Germany)中にて9500rpmで氷温にて1分間ホモジナイズした。

#### 【0025】

グリセロール

2.0g

50

- トコフェロール	0.02 g
コレステロール	0.1 g
レシチン	1.0 g
パーフルオロペンタン	(A) g
パーフルオロヘプタン	(B) g

(A)と(B)は以下のいずれかの組み合わせ(0:0.388, 0.0288:0.3492, 0.0576:0.3104, 0.0864:0.2716, 0.1152:0.2328, 0.144:0.194, 0.1728:0.1552, 0.2016:0.1164, 0.2304:0.0776, 0.2592:0.0388, 0.288:0)であり、それぞれモル比で0:10, 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1, 10:0に相当する。

#### 【0026】

このエマルジョンを、Emulsiflex-C5 (Avestin, Ottawa Canada) 中で20MPaにて高圧乳化処理を2分間行い、0.4ミクロンのメンブレンフィルターによりろ過した。以上の処理により、ほぼ透明のマイクロエマルジョンを得た。得られたマイクロエマルジョンの98%以上が200nm以下の直径を有することがLB-550(堀場製作所、東京)にて測定できた。

#### 【0027】

図5は、得られたサンプルをサンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ7より周波数3.4MHz、ピーク強度4W/cm<sup>2</sup>、パルス周期35ms(5msオン、30msオフ)の条件で超音波を0.5秒照射した際のサンプルの超音波断層像を、超音波診断装置9を用いてWPIモードにより得、さらに平均輝度を数値化したものである。図5より、低沸点難水溶性物質と高沸点難水溶性物質との比が10:90以上、80:20以下の場合には超音波照射により輝度上昇が見られ、かつ超音波の停止により輝度がほぼ超音波照射前に戻ることがわかる。また、低沸点難水溶性物質の濃度が0%の場合には、超音波照射による輝度変化はほとんど生じなかった。超音波ピーク強度を1~20W/cm<sup>2</sup>の範囲で変化させて試験を行い、同様の結果を得た。また、サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ7より照射する超音波の周波数を0.5~7MHzの範囲で変化させて試験を行い、ほぼ同様の結果を得た。さらに、パルス周期を1ms以上1s以下(デューティ比0.1以上0.5以下)に変化させて試験を行った結果もほぼ同様であった。

#### 【0028】

なお、本試験においては、相変化用低沸点難水溶性物質としてパーフルオロペンタン(沸点30)を、また相変化用高沸点難水溶性物質としてパーフルオロヘプタン(沸点82)をそれぞれ用いているが、相変化用高沸点難水溶性物質として、1H-パーフルオロヘキサン(沸点70)及びパーフルオロオクタン(沸点105)を用いても同様の効果を得た。また、相変化用低沸点難水溶性物質としてペンテン(沸点30)あるいはペンタン(沸点36)を、相変化用高沸点難水溶性物質としてヘキサン(沸点69)あるいはヘプタン(沸点98)を用いても本試験とほぼ同等の結果を得た。

#### 【0029】

〔試験例3〕キャリアーの不可逆的变化に関する試験例

本発明のキャリアーに薬物を封入した後、適切なタイミングで破壊することにより封入した薬物を放出することが可能となる。このようなキャリアーの破壊(不可逆的变化)を超音波照射により生じさせることが可能であることを示す試験例を以下に示す。試験例1と同様の調製方法で作成したキャリアーを、図2に示す実験系を用いて行った試験結果の一例を図6を用いて説明する。

#### 【0030】

図6は、サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ7より周波数3.4MHz、ピーク強度4W/cm<sup>2</sup>、パルス周期35ms(5msオン、30msオフ)の条件で超音波を0.5秒間照射するプロセスを4回繰り返し、その後周波数3.4MHz、ピ

10

20

30

40

50

ーク強度  $100 \text{ W/cm}^2$ 、パルス周期  $35 \text{ ms}$  ( $10 \text{ ms}$  オン、 $25 \text{ ms}$  オフ)の条件で超音波を  $10$  秒間照射した際に超音波診断装置 9 により得られた超音波断層像から照射中と照射後  $2$  秒のサンプルの平均輝度を数値化したものである。

#### 【0031】

図 6 において、最初の 4 回の超音波照射においては超音波照射中に見られた輝度変化は超音波照射後に照射前に戻っており、輝度変化が可逆的であることがわかる。これに対し、5 回目以降では、まず 5 回目には超音波照射中にそれまでの約 2 倍の輝度上昇が見られ、超音波照射後にほとんど輝度は低下しない。その後、6 回目以降の照射では、超音波照射中も輝度の上昇は見られず、回数が増えるに従って輝度は下がっている。この結果は、前半 4 回の超音波照射では可逆的に液体と気体との相変化が見られたのに対し、5 回目以降の後半 4 回では一度気体になってしまった後にキャリアーが破壊され、不可逆的な変化を生じていることを示しており、このことから、本発明の薬物キャリアーが超音波照射により不可逆的に破壊可能であることが明らかである。

10

#### 【0032】

不可逆的な破壊を生じるためのサンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ 7 より照射する超音波の周波数を  $0.5 \sim 7 \text{ MHz}$  の範囲で変化させて試験を行い、ほぼ同様の結果を得た。さらに、パルス周期  $1 \text{ ms}$  以上 (デューティ比  $0.1$  以上  $0.5$  以下) のパルス波あるいは連続波で、超音波強度  $10 \text{ W/cm}^2$  以上  $10 \text{ kW/cm}^2$  以下という条件で実験を行い、ほぼ同様の結果を得た。

#### 【実施例 1】

20

#### 【0033】

脂溶性薬剤を封入した薬物キャリアーの例について説明する。以下の成分と一緒に添加し、そして  $20 \text{ ml}$  の蒸留水をゆっくり添加しながら、ULTRA-TURRAX T25 (Janke&KnukeI, Staufen Germany) 中にて  $9500 \text{ rpm}$  で氷温にて  $1$  分間ホモジナイズした。

#### 【0034】

グリセロール	2.0 g
- トコフェロール	0.02 g
コレステロール	0.1 g
レシチン	1.0 g
パーフルオロペンタン	0.086 g ( $300 \text{ nmol}$ )
パーフルオロヘプタン	0.27 g ( $700 \text{ nmol}$ )
パクリタクセル	0.01 g

30

#### 【0035】

このエマルジョンを、Emulsiflex-C5 (Avestin, Ottawa Canada) 中で  $20 \text{ MPa}$  にて高圧乳化処理を  $2$  分間行い、 $0.4$  ミクロンのメンブレンフィルターによりろ過した。以上の処理により、ほぼ透明のマイクロエマルジョンを得た。得られたマイクロエマルジョンの  $98\%$  以上が  $200 \text{ nm}$  以下の直径を有することが LB-550 (堀場製作所、東京) にて測定できた。なお、目的により  $200 \text{ nm}$  より大きいエマルジョンを得る必要がある際には高圧乳化処理は省くことができる。用いたレシチンのうち  $1 \sim 10\%$  を PEG を付加したフォスファチジルエタノールアミンに変更して同様の結果を得た。また、内包する薬剤としては、レシチン膜に可溶化可能であれば特に制限はなく、パクリタクセル以外に、アドリアマイシン等の抗がん剤、あるいはポリフィリン類・キサンテン類の脂溶性色素増感剤等を同様の手法にて内包することができた。

40

#### 【実施例 2】

#### 【0036】

水溶性薬剤を内包する薬物キャリアーの例について説明する。ここでは、水溶性薬剤としてシスプラチンを含む薬物キャリアーの例を以下に示す。まず、シスプラチンの水溶液 ( $0.1 \text{ mg/ml}$ )  $0.01 \text{ g}$  をソルビタンセスキオレートの大豆油溶液 ( $10 \text{ mg/ml}$ )  $0.2 \text{ ml}$  と混合し、W/O 型エマルジョン (薬液 A) を形成する。しかる後、以下の成分と一緒に添加し、そして  $20 \text{ ml}$  の蒸留水をゆっくり添加しながら、ULTRA-TU

50

RRAX T25 (Janke&Knukel, Staufen Germany) 中にて 9 5 0 0 r p m で氷温にて 1 分間ホモジナイズした。

【 0 0 3 7 】

グリセロール	2 . 0 g
- トコフェロール	0 . 0 2 g
コレステロール	0 . 1 g
レシチン	1 . 0 g
パーフルオロペンタン	0 . 0 8 6 g
パーフルオロヘキサン	0 . 2 4 g
薬液 A	0 . 1 m l

10

【 0 0 3 8 】

このエマルションを、Emulsiflex-C5 (Avestin, Ottawa Canada) 中で 2 0 M P a にて高圧乳化処理を 2 分間行い、0 . 4 ミクロンのメンブレンフィルターによりろ過した。以上の処理により、ほぼ透明のマイクロエマルションを得た。得られたマイクロエマルションの 9 8 % 以上が 2 0 0 n m 以下の直径を有することが LB-550 (堀場製作所、東京) にて測定できた。なお、目的により 2 0 0 n m より大きいエマルションを得る必要がある際には高圧乳化処理は省くことができる。用いたレシチンのうち 1 ~ 1 0 % を P E G を付加したフォスファチジルエタノールアミンに変更して同様の結果を得た。また、薬液 A を調製するための界面活性剤としては HLB が 5 以下であれば特に制限はない。また、薬剤としては水溶液として存在できれば特に制限はない。

20

【 実施例 3 】

【 0 0 3 9 】

油に溶解した脂溶性薬剤を内包する薬物キャリアーの例について説明する。以下の成分を一緒に添加し、そして生理食塩水を全体で 2 5 m l になるようゆっくり添加しながら、ULTRA-TURRAX T25 (Janke&Knukel, Staufen Germany) 中にて 9 5 0 0 r p m で氷温にて 1 分間ホモジナイズした。

【 0 0 4 0 】

グリセロール	2 . 0 g
- トコフェロール	0 . 0 2 g
コレステロール	0 . 1 g
レシチン	2 . 0 g
パーフルオロペンタン	0 . 0 8 6 g
パーフルオロオクタン	0 . 2 8 g
大豆油	0 . 5 g
パクリタクセル	0 . 0 1 g

30

【 0 0 4 1 】

このエマルションを、Emulsiflex-C5 (Avestin, Ottawa Canada) 中で 2 0 M P a にて高圧乳化処理を 2 分間行い、0 . 4 ミクロンのメンブレンフィルターによりろ過した。以上の処理により、ほぼ透明のマイクロエマルションを得た。得られたマイクロエマルションの 9 8 % 以上が 2 0 0 n m 以下の直径を有することが LB-550 (堀場製作所、東京) にて測定できた。なお、目的により 2 0 0 n m より大きいエマルションを得る必要がある際には高圧乳化処理は省くことができる。用いたレシチンのうち 1 ~ 1 0 % を P E G を付加したフォスファチジルエタノールアミンに変更して同様の結果を得た。また、内包する薬剤としては、レシチン膜に可溶化可能であれば特に制限はなく、パクリタクセル以外に、アドリアマイシン等の抗がん剤、あるいはポルフィリン類・キサントンの脂溶性色素増感剤等を同様の手法にて内包することができた。

40

【 実施例 4 】

【 0 0 4 2 】

図 7 は、本発明による薬物放出用の超音波装置の一実施例を示す模式図である。本実施例の薬物放出装置は、治療対象 1 2 に対し音響カップリング材 1 3 を通して配置された相

50

変化用超音波送信部 14、相変化検出用超音波送受信部 15 及び薬物放出用超音波送信部 16、相変化用超音波制御部 17、相変化検出用超音波制御部 18、薬物放出用超音波制御部 19、相変化定量用信号処理部 20、統合制御部 21、画像処理部 22 及び入力・表示部 23 を含んで構成される。

#### 【0043】

相変化用超音波送信部 14 は、0.5 ~ 10 MHz の範囲から選ばれた単一周波数あるいは 0.5 ~ 5 MHz の範囲から選ばれた基本となる周波数及び該基本となる周波数の倍の周波数であって、各周波の超音波について、音響強度が 0.5 ~ 10 W/cm<sup>2</sup> の範囲の超音波を照射できるよう構成されている。相変化検出用超音波送受信部 15 は、通常の超音波診断装置で用いることのできる概ね 2 ~ 10 MHz 程度の周波数及び時間平均強度 0.72 W/cm<sup>2</sup> 以下の音響強度の超音波を送受信できるよう構成されている。薬物放出用超音波送信部 16 は、0.5 ~ 10 MHz の範囲から選ばれた単一周波数あるいは 0.5 ~ 5 MHz の範囲から選ばれた基本となる周波数及び該基本となる周波数の倍の周波数の超音波を照射できるよう構成されており、音響強度は 10 ~ 10 kW/cm<sup>2</sup> の範囲から選択された任意の値とすることができる。また、治療用超音波照射の目的で使用することもできる。

10

#### 【0044】

統合制御部 21 は、相変化用超音波制御部 17 を制御して相変化用超音波送信部 14 を動作させるモード、相変化検出用超音波制御部 18 を制御して相変化検出用超音波送受信部 15 を動作させるモード、及び薬物放出用超音波制御部 19 を制御して薬物放出用超音波送信部 16 を動作させるモードを切り換えて運転する。相変化検出用超音波制御部 18 を制御して相変化検出用超音波送受信部 15 を動作させるモードは、相変化用超音波制御部 17 を制御して相変化用超音波送信部 14 を動作させるモードの直後に実行する。なお、相変化用超音波送信部 14 と相変化検出用超音波送受信部 15 は 1 つの超音波トランスデューサを共用してもよい。薬物放出用超音波送信部 16 は専用の超音波トランスデューサを用いるのが好ましい。

20

#### 【0045】

相変化定量用信号処理部 20 は、造影剤の相変化に伴う超音波エコー信号の強度や周波数成分などの変化を定量化するための画像処理を行えるよう構成されている。定量化には、相変化用超音波照射前の超音波エコー信号を保持するための相変化前信号記録部と相変化用超音波照射中あるいは照射後の超音波エコー信号を保持するための相変化後信号記録部を用い、各記録部に保持した信号同士の特定の周波数成分の差分を求める演算部から構成することができる。特に、相変化用超音波照射前と照射中あるいは後の相変化検出用超音波の中心周波数の偶数高調波成分同士を比較することが望ましい。

30

#### 【0046】

薬物放出用超音波送信部 16 からの超音波照射は、相変化用超音波送信部 14 からの超音波照射により生じた治療部位 12 における相変化型超音波造影剤の相変化を相変化検出用超音波送受信部 15 により検出し、造影剤が治療部位に存在することを相変化定量用信号処理部 20 を用いた画像処理により確認することなしに行えないように構成することができる。例えば、装置の電源を投入し、相変化用超音波送信部 14 からの超音波照射を行わない状態で薬物放出用超音波送信部 16 から超音波照射を行うための動作が行われた場合、警告を出して相変化用超音波送信部 14 による超音波照射を行うよう促すことができる。また、相変化用超音波送信部 14 からの超音波照射を行った後、続く相変化検出用超音波送受信部 15 からの超音波送受信により画像を取得し、相変化型超音波造影剤の相変化が確認された領域、すなわち造影剤の相変化に伴い所定強度以上の超音波エコー信号が得られた領域に薬物放出用超音波送信部 16 から超音波照射を行うように制御してもよい。

40

#### 【0047】

本実施例の薬物放出装置は、薬物を流出することなく薬物の存在を確認でき、薬物が適切に目的部位に集積していることを確認した上で薬物の放出を行うことができる。そのた

50

め、安全な診断・治療を行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】本発明の薬物キャリアーの構造を示す概念図。

【図2】本発明の薬物キャリアーの効果を試験するための実験系の構成を示す図。

【図3】本発明の薬物キャリアーの超音波照射に関する可逆性を示す試験の一例を示す図。

【図4】本発明の薬物キャリアーの超音波照射に関する可逆性を示す試験の一例を示す図。

【図5】本発明の薬物キャリアーの組成が超音波照射に関する可逆性に及ぼす効果を示す試験の一例を示す図。 10

【図6】本発明の薬物キャリアーの超音波照射に関する不可逆性を示す試験の一例を示す図。

【図7】本発明の薬物放出用超音波装置の一実施例の構成を示す図。

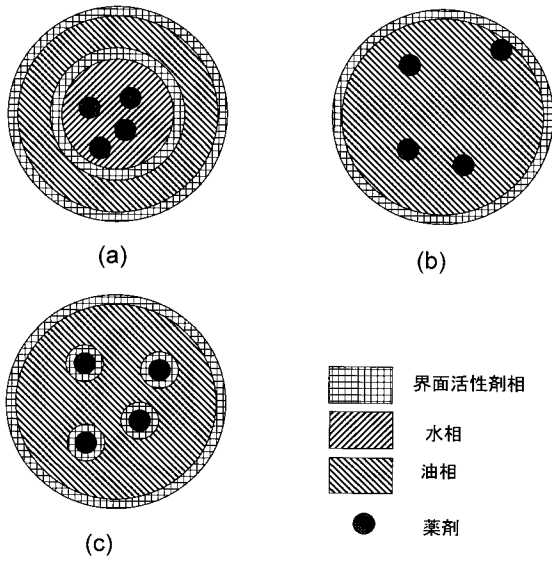
【符号の説明】

【0049】

- |    |                          |    |
|----|--------------------------|----|
| 1  | 樹脂製水                     |    |
| 2  | 37 に設定された脱気水             |    |
| 3  | サンプル封入チューブ               |    |
| 4  | サンプル                     | 20 |
| 5  | チューブ端固定クリップ              |    |
| 6  | サンプル固定具                  |    |
| 7  | サンプル相変化用収束超音波発生用トランスデューサ |    |
| 8  | 相変化観察用超音波診断装置プローブ        |    |
| 9  | 超音波診断装置                  |    |
| 10 | 相変化超音波信号発生装置             |    |
| 11 | 増幅器                      |    |
| 12 | 治療対象                     |    |
| 13 | 音響カップリング材                |    |
| 14 | 相変化用超音波送信部               | 30 |
| 15 | 相変化検出用超音波送受信部            |    |
| 16 | 薬物放出用超音波送信部              |    |
| 17 | 相変化用超音波制御部               |    |
| 18 | 相変化検出用超音波制御部             |    |
| 19 | 薬物放出用超音波制御部              |    |
| 20 | 相変化定量用信号処理部              |    |
| 21 | 統合制御部                    |    |
| 22 | 画像処理部                    |    |
| 23 | 入力・表示部                   |    |

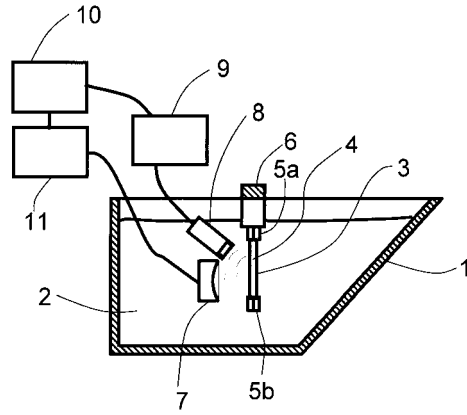
【 図 1 】

図1



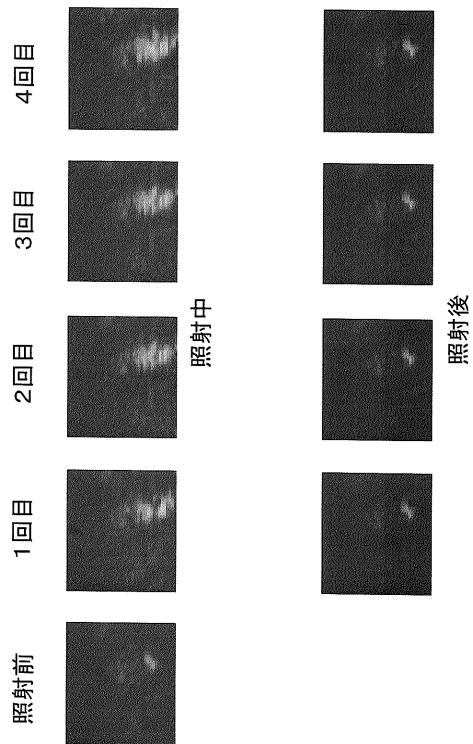
【 図 2 】

図2



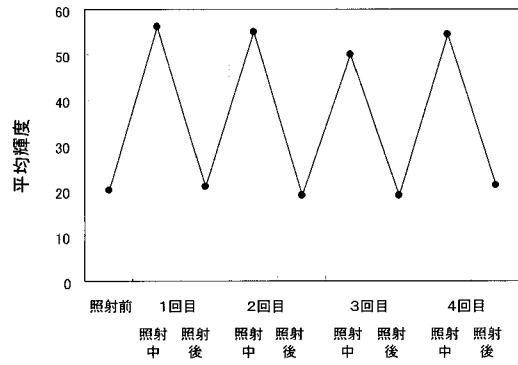
【 図 3 】

図3

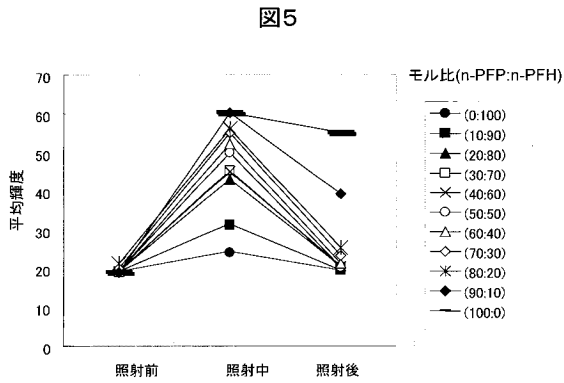


【 図 4 】

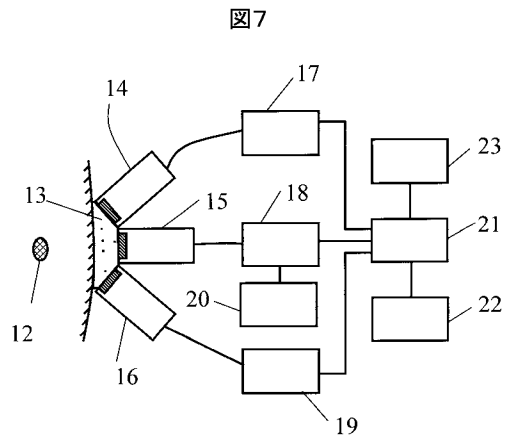
図4



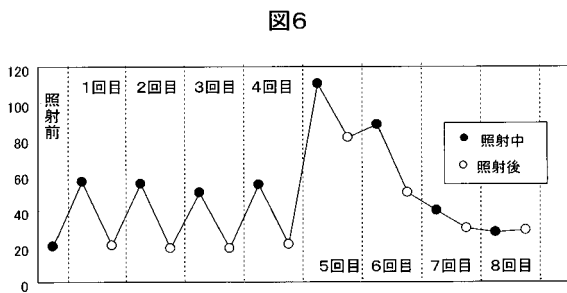
【 図 5 】



【 図 7 】



【 図 6 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】平成19年1月9日 (2007.1.9)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】明細書

【 補正対象項目名 】0 0 1 0

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 0 0 1 0 】

発明者は、沸点が37 を越える難水溶性の物質に超音波照射すると、液体から気体になるものの、超音波照射を停止すると気体から液体に戻る現象を発見した。しかしながら、通常、沸点が37 を越える難水溶性の物質を気化させるには高強度の超音波照射が必要となり、侵襲性が高くなる恐れがある。そこでさらに検討を重ね、沸点が37 を越える難水溶性物質（高沸点物質）と沸点が37 以下の難水溶性物質（低沸点物質）との混合液体を用い、かつ高沸点物質、低沸点物質両者の構造が近い、すなわち両者ともフッ化炭素である、あるいは両者とも炭化水素である、あるいは他者が一方の物質のフッ素原子を数個水素に置換したものである際には、両者の間に相互作用が働き、超音波照射によりまず低沸点物質が気化し、その気化に伴う混合物の超音波吸収係数の上昇により高沸点化合物も二次的に気化する現象が生じ、10 W / c m<sup>2</sup> 程度以下の低強度超音波照射により可逆的に液体から気体へと変化するキャリアーが実現できることを発見するに至った。特に、高沸点化合物として沸点が60 以上100 以下のフッ化炭素あるいはフッ化炭化水素を用いることにより安定性が高まることがわかった。

专利名称(译)	药物载体和超声波装置		
公开(公告)号	<a href="#">JP2007197403A</a>	公开(公告)日	2007-08-09
申请号	JP2006020495	申请日	2006-01-30
[标]申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
申请(专利权)人(译)	株式会社日立制作所		
[标]发明人	川畑健一		
发明人	川畑 健一		
IPC分类号	A61K47/46 A61B8/00 A61K9/107 A61K9/127 A61M37/00		
CPC分类号	A61B8/481 A61K41/13		
FI分类号	A61K47/46 A61B8/00 A61K9/107 A61K9/127 A61M37/00		
F-TERM分类号	4C076/AA17 4C076/AA19 4C076/AA95 4C076/CC27 4C076/DD35H 4C076/DD38 4C076/DD59 4C076/DD63 4C076/DD70 4C076/FF21 4C076/FF70 4C167/AA80 4C167/BB45 4C167/CC05 4C167/EE08 4C167/GG12 4C167/GG16 4C167/HH08 4C601/DE07 4C601/FF15 4C601/FF16 4C267/AA80 4C267/BB45 4C267/CC05 4C267/EE08 4C267/GG12 4C267/GG16 4C267/HH08		
其他公开文献	JP2007197403A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种药物载体，其通过超声波照射引起从液体到气体的可逆相变，并且能够通过诊断装置检测药物的现有状态，而不会导致所包含的药物流出；并提供一种超声波装置，用于通过组合载体来释放药物。  
 ŽSOLUTION：药物载体是通过将药物包封在沸点≤37°C的微水溶性物质与沸点> 37°C的微溶于水的物质的混合物中构成的，并用薄膜包裹产品。包含两亲性材料。Ž

