# 明 細 書

## 医 療 用 粉 体

### 技 術 分 野

本発明は、磁性を有する医療用粉体に関し、詳しくはドラッグデリバリー用ドラッグ担体、イムノラテックス、イムノビーズ、あるいはハイパーサーミア用媒体等に使用される磁性を有する医療用粉体に関するものである。

### 背 景 技 術

従来より、乳化重合法やソープフリー乳化重合法等の重合方法によって得られる高分子ミクロスフェアに抗原や抗体を固定したものを用い、検知対象物質としての抗原や抗体との凝集性を観察して診断に使用する医療用粉体がイムノラテックスとして知られている。イムノラテックスに固定する抗体を標識抗体として診断のための検出力を上げることも行われている。また、イムノラテックスに抗体と共に薬物（ドラッグ）を担持させて、担持させた抗体に相応する抗原を有する癌細胞などに担持させた薬物を運搬するためにイムノラテックスを使用することも行われている。

前記薬物運搬用の薬物の担体としては、ラテックスよりはビーズの方が薬物の担持能力が大きいのでよく使用されている。ビーズとは前記ラテックスより粒子径の大きな高分子ミクロスフェアのことである。ラテックスの粒子径は１００Å程度からサブミクロン（１μm以下）程度の範囲であるのに対して、ビーズはサブミクロンから数mmの範囲のものをいう。また、高分子化合物からなるビーズの表面に抗原や抗体を固定したものは一般にイムノビーズとよばれている。

また、高分子化合物からなるビーズは、その中に薬物を封入させ、かつビーズの表面に抗体を固定化し、相応する抗原が存在する患部に薬物を運搬するのに使用される。すなわち、薬物運搬（ドラッグデリバリー）用ビーズの１種である。

このような薬物運搬用ビーズのビーズの素材としては、生体分解性のある天然高分子化合物、すなわちゼラチン、デンプン、フィブリノーゲン等が好ましく使

用されてきたが、粒子径が調節し難い、品質の一定したものが得られ難い、貯蔵し難い等の欠点もあり、合成あるいは半合成高分子化合物の使用がすすめられている。

前記ラテックスやビーズに抗原や抗体を固定することは、ラテックスやビーズの構成高分子化合物の主鎖に存在する水酸基、アミノ基やカルボキシル基等の反応性基、あるいは構成高分子化合物の側鎖に前記の反応性基を置換し、臭化シアンやカルボジイミド等の縮合剤を用いて蛋白（抗原や抗体の構成物質）を結合すること等により行われている。

前記イムノビーズの利用分野の他の例としては、細胞分離の分野が知られている。細胞分離の分野における利用の１例を挙げると、高分子のビーズ内に、鉄粉その他強磁性体粉末を混入させる方法、あるいは強磁性体粉末の集塊を封じ込ませる方法等により強磁性物質を固定化し、ビーズの表面には抗体を固定化することにより、磁性を有するイムノビーズ（以下磁気感応性イムノビーズともいう。）を作成し、該磁気感応性イムノビーズを血液中に入れ、血液中の相応抗原（病原性の抗原）と反応させて該抗原イムノビーズに固定化し、磁石によって磁気感応性イムノビーズを収拾することにより血液から抗原を除去する治療用または診断検査用のイムノビーズが挙げられる。かかる血液から病原性の抗原を除去するのに使用される前記磁気感応性イムノビーズはまた、骨髄からの腫瘍細胞の除去にも使用される。

磁気感応性ビーズはまた薬物運搬用に使用されている。すなわち、磁気感応性ビーズを人体等生体の静脈中に注入し、体外より患部箇所に磁石等を宛がい、この磁気的誘導によって前記薬物担持磁気感応性ビーズを患部に誘導するドラッグデリバリーシステム用の治療用粉体として使用されているものである。その磁気感応性ビーズの１例は、高分子ミクロスフェア中にマグネタイトを基体物質として封入し、同時に薬物を担持させた医療用粉体である。

また、末期癌の患部に金属等の導体の粉体（通常金属製粉体が使用される。）を混入させ、高周波誘導加熱によって患部を焼いて治療するハイパーサーミヤとよばれる治療法の加熱媒体として金属導体の医療用粉体が使用されている。

前記の診断・治療システム用として使用されている高分子ミクロスフェア中に

マグネタイトを基体物質として封入した現用の医療用粉体（すなわち、前記磁気感応性ビーズの１種）は、基体物質としてマグネタイトを使用したものであるが、該現用の医療用粉体は、現用の磁気的誘導装置では前記医療用粉体に作用する磁力が弱いため、それらを患部に誘導できる位置に制限があり、より強い磁気感応性のある医療用粉体（すなわち、磁気感応性ビーズ）が求められている。

また、現用の磁気感応性ビーズは長時間生体内におかれているうちに封入されている基体物質が酸化する等の変化を受け磁気感応性が低下する。また、現用の磁気感応性ビーズからは例えば鉄イオン等のイオンがビーズから流出することもあった。すなわち、現用の磁気感応性ビーズは前記したような未解決の問題を有している。

本発明の課題は、前記現用の磁気感応性ビーズにある問題点を解決し、前記した診断用、治療用あるいは薬剤運搬用として優れた性能を有し、より安全な医療用粉体を提供することにある。

発 明 の 開 示

鋭意研究の結果前記課題は、本発明の治療用粉体により達成されることを見出した。すなわち、

（１）強磁性金属の基体粒子の表面に、少なくともその外側が生体不活性物質よりなる被膜層を有することを特徴とする医療用粉体。

（２）生体不活性物質よりなる被膜層が、アルコキシド化合物の加水分解生成物質からなる層を含むことを特徴とする前記（１）の医療用粉体。

本発明の医療用粉体すなわち磁気感応性ビーズに使用する強磁性金属の基体粒子は、好ましくは１０ｋＯｅ（キロエルステッド）の磁場における磁化が１２０ｅｍｕ／ｇ以上である強磁性体である。

強磁性金属としては、飽和磁化が大きく、透磁率が高く、保磁力が小さくかつ加工し易いことから、純鉄、金属ニッケル、ケイ素鋼、鉄・ニッケル系合金、鉄・コバルト系合金、鉄・アルミニウム系合金、鉄・コバルト・ニッケル系合金等を挙げることができる。前記鉄、ニッケルはそれぞれ鉄、ニッケルのカルボニル化合物からのものが好ましく、特にカルボニル鉄からの鉄は純度や経済的見地か

らより好ましい。また、鉄は電解鉄や水素還元鉄も使用できる。

前記純鉄、金属ニッケルや鉄・アルミニウム系合金のような金属や合金そのものは、そのままの血液中の血漿のような電解質を含む水溶液に曝されると変化して磁化や透磁率が低下したり、イオン化して溶出するようになる。このような理由から、本発明は、基体物質の変化を防止するするため、基体物質の表面に生体不活性物質の表面コーティングをするものである。

ここで、生体不活性物質とは、血液またはその他の生体組織液等の電解質の水溶液に長時間曝されても、該電解液によるイオンの溶出等の影響を受けることがなく、かつ生体中に投入しても、有害な生理作用を及ぼさない物質を意味する。

生体不活性物質の具体例としては、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリブテン等のオレフィン系オリゴマー、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸等のビニル系オリゴマー、ポリブタジエン、ポリペンタジエン、ポリクロロプレン等のジエン系オリゴマーまたはこれら共重合体等の有機高分子、金属酸化物等が挙げられる。金属酸化物としては、例えば、鉄、ニッケル、クロム、チタン、アルミニウム、ケイ素等の酸化物を挙げることができる。この金属酸化物の種類は、その粉体の表面に付与しようとする性質に応じてそれに適するものが選択される。前記金属酸化物膜の各層の層厚は特に限定されないが０．０１～２０μｍの範囲とすることが好ましい。

有機高分子は薬物や抗原・抗体の担持するのに有利であり、金属酸化物は生体液の金属基体物質への浸透を効果的に防止できる点で有利である。

基体物質表面への金属酸化物の表面コーティングをする方法としては、電解メッキ法、無電解メッキ法等の液相中での固相析出法による方法や、プラズマＣＶＤ法やプラズマＰＶＤ法のような気相中における製膜法によって耐食性無機コーティングをする方法が例示できるが、均一な厚さでしかも緊密な皮膜層が得られることから、溶液中で金属アルコキシドを加水分解する、ゾルーゲル法とよばれる方法が挙げられ、本発明の基体物質のように血液やその他の体液のような電解質を含む水溶液による基体物質の変化を防止するための基体粉体の表面コーティングをする方法として好適である。

金属アルコキシドの加水分解に基づくゾルーゲル法とは、基体粒子表面に被覆

させる金属酸化物膜の金属成分である金属のアルコキシドの溶液中に、前記基体粒子を分散し、金属アルコキシドを加水分解することにより、基体粒子の表面上にその金属の酸化物ゾルを生成させる。生成したゾルは基体粒子の表面上に沈着すると共にゲル化し、金属酸化物ゲル膜が基体粒子上に均一に生成するというプロセスによる粉体の金属酸化物被覆方法である。

この粉体の金属酸化物被覆方法は、繰り返しにより、同種あるいは異種の金属酸化層を複数回に分けて基体粒子上に被覆し、多層金属酸化物膜被覆粉体を製造することもできる。

また、基体粒子表面に有機高分子皮膜を被覆させる方法として、前記気相法による基体物質の表面重合法やプラズマＣＶＤ法の他、以下のような方法が挙げられる。すなわち、

①基体粒子を重合性モノマーと共に、水中に乳化、あるいは懸濁させ、それぞれ乳化重合触媒あるいは水溶性重合触媒、例えば過硫酸アンモンのような触媒、を用いて乳化重合あるいは懸濁重合によって基体粒子を含有する乳化重合物、あるいは懸濁重合物として有機高分子被覆粉体を得る方法、

②前記基体粒子を含有した乳化重合物、あるいは懸濁重合物を基体として、シード重合法により有機高分子被覆粉体を得る方法、

③その他、ｉｎ　ｓｉｔｕな重合法により有機高分子被覆粉体を得る方法、

等が挙げられる。

基体粒子表面に有機高分子皮膜を被覆させる前記乳化重合、懸濁重合、シード重合等の重合法に用いるモノマーとしては、以下に示すようなビニルモノマーやオレフィンモノマーが挙げられるが、この他オリゴマーや重合性モノマー変成の化合物等も使用でき、これらに限定されるものではない。

通常使用される重合性モノマーとしては、スチレン、メチルスチレンのようなアリール置換ビニルモノマー、エチレン、プロピレン、ブタジエン、イソプレンのような不飽和炭化水素系モノマー、アクリロニトリル、（メタ）アクリルエステル、（メタ）アクリルアミド、（メタ）アクリル酸等のアクリル系モノマー、その他酢酸ビニル、無水マレイン酸、Ｎ－ビニルピロリドン等を挙げることができる。

生体内に注入して使用する医療用粉体の最外層は、金属酸化物などよりも、有機高分子の外層の方が薬物や抗原・抗体の担持に有利であるとの観点から好ましい。従って、本発明の医療用粉体の望ましい態様としては、強磁性体の基体物質の上に、水やイオン等を透過させない緊密な構造の金属酸化皮膜を設け、その外層に有機高分子皮膜を被覆させたものである。

例えば、純鉄製基体の上に前記ゾルーゲル法を適用して、ケイ素アルコオキシド溶液から酸化ケイ素皮膜を被覆させ、この上に物質担持性皮膜としてヒドロキシプロピルセルロス皮膜を吸着させ、これをシードとしてアクリル酸とスチレンからなるモノマー系でシード重合を行わせ、主としてポリスチレン外殻の医療用ビーズを作成することができる。

このようにデザインされたビーズは、ポリスチレン外殻に抗体を固定化してイムノビーズとして細胞分離等に利用できる。

前記した磁気感応性ビーズを薬剤運搬用に使用する場合に、高分子ビーズ内に封入される薬剤は、抗癌剤、ステロイド剤、抗生物質、局所麻酔剤、放射線治療用ラジオアイソトープ等多岐にわたる。これら封入された薬剤の患部における放出をよりよくするためには、前記有機高分子物質よりなる外殻を多層構造にするかあるいは複合相のものとして、高分子物質よりなる部分に薬剤を担持しておく等することが好ましい。また、交番磁場をかけ、薬物の放出を促すこともできる。

また、前記した高周波誘導加熱によって患部を焼いて治療するハイパーサーミヤとよばれる治療法の加熱媒体は、従来使用のものは磁気感応性を持つ媒体は使用されていない。この治療法においては、前記金属導体を患部に混入させるには外科的に切開して混入するか激しい痛みを伴う局所注射により行われていた。しかしながら、ハイパーサーミヤ用加熱媒体に磁気感応性を持たせることにより、静脈注射により血液中に混入し体外より患部箇所に磁場を与えこの磁気的誘導によって磁性金属導体を患部に誘導することが可能となる。これによりハイパーサーミヤ用加熱媒体の患部への導入は非常に簡易になり、また導入後にも体外より患部箇所に磁場を与えることにより、前記加熱媒体の患部以外への経時拡散を防止することができる利点がある。

発明を実施するための最良の形態

本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例によって制限されるものではない。

医療用粉体の製造

〔実施例１〕

（１層目のシリカコーティング）

純鉄製粉末（ＢＡＳＦ製カーボニル鉄粉、平均粒径１．８μｍ、１０ｋＯｅで２０１ｅｍｕ／ｇ）１０ｇをエタノール１００ｍｌ中に分散し、容器をオイルバスで加熱して、液の温度を５５℃に保持した。この分散液にシリコンエトキシド６ｇ、２９％アンモニア水６ｇおよび水８ｇを添加し、撹拌しながら２時間反応させた。

反応後、エタノールで希釈・洗浄し、ろ過し、真空乾燥機で１１０℃３時間乾燥した。乾燥後、回転式チューブ炉を用いて加熱処理を６５０℃で３０分間施し、シリカコート粉体Ａ１を得た。得られたシリカコート粉体Ａ１の膜厚は７５ｎｍであり、分散状態は非常に良好であった。

（２層目チタニアコーティング）

加熱処理後、再度得られたシリカコート粉体Ａ１　１０ｇに対し、エタノール２００ｍｌを加え、分散し、容器をオイルバスで加熱して、液の温度を５５℃に保持した。この分散液にチタンエトキシド５ｇを添加し、撹拌する。これにエタノール３０ｍｌと水８．０ｇの混合溶液を６０分間かけて滴下した後、２時間反応させ、真空乾燥および加熱処理を施し、チタニアーシリカコート粉体Ａ２を得た。得られたチタニアーシリカコート粉体Ａ２は分散性が良く、それぞれ単分散であった。チタニアーシリカコート粉体Ａ２のチタニア膜の厚さは５０ｎｍであった。

（３層目ポリスチレンコーティング）

蒸留水６００ｇにスチレンモノマー５００ｇを入れ、７０℃まで加熱・撹拌しながらラウリル硫酸ナトリウムを入れ乳化する。さらに表面をメタクリル酸で親油化したチタニアーシリカコート粉体Ａ２　２５ｇを混合し、高速撹拌し十分混合する。これに過硫酸アンモニウム水溶液１０％を添加し、重合反応を開始させ、４時間撹拌し反応させる。反応終了後、蒸留水２リットルで希釈し、傾斜洗浄し

て上液を捨て、沈殿物を集める。

沈殿物をろ紙上で乾燥し、ポリスチレンーチタニア粉体Aを得た。得られた粉体Aの磁場10kOeでの磁化は148emu／gであり、従来使用されているマグネタイト（90emu／g）の磁化の約1．5倍であった。

粉体の生体内安定性

〔実施例2〕

オイルバスで38℃に保持した生理食塩水500ml中に、上記ポリスチレンーチタニア粉体A10gを24時間浸漬した。

その結果、粉体Aの外見上の変化は認められず、生理食塩水中には鉄イオンも検出されなかった。また、粉体Aの磁化は、生理食塩水浸漬前が磁場10kOeで148emu／gに対し、浸漬後は146emu／gと殆ど変化がなかった。

〔比較例1〕

これに対して、純鉄製粉末（BASF製カーボニル鉄粉、平均粒径1．8μm、10kOeで201emu／g）に前記実施例1のポリスチレンコーティングのみ行った粉体B10gを、前記同様にオイルバスで38℃に保持した生理食塩水500ml中に24時間浸漬した。

その結果、粉体Bの浸漬から17分後に水素の発生が認められ、4時間後には暗褐色と黒色の粉体が認められ、24時間後には粉体Bの表面は完全に酸化し暗褐色となり、生理食塩水中には鉄イオン濃度は1．5％であった。また、粉体Bの磁化は、生理食塩水浸漬前が磁場10kOeで166emu／gに対し、浸漬後は25emu／gと約85％に減少した。

## 産業上の利用可能性

本発明により、長時間体内におかれても、磁気感応性が低下したり、イオンなどが流出することのない、優れた性能を有し、安全な医療用粉体を提供することができる。

本発明の医療用粉体の提供により、優れた性能の磁気感応性イムノビーズが提供できるので、骨髄からの有害細胞の分離等の細胞分離の分野、また優れた磁気誘導薬剤の提供によって薬剤運搬システムの分野等の治療分野に大きく貢献する

ことができる。

また、本発明の医療用粉体は製造が容易であるので、安価に供給でき、さらに長期にわたって安定に保存でき安定供給が可能であるので経済的効果も大きい。

# 請求の範囲

1．強磁性金属の基体粒子の表面に、少なくともその外側が生体不活性物質よりなる被膜層を有することを特徴とする医療用粉体。

2．生体不活性物質よりなる被膜層が、アルコキシド化合物の加水分解生成物質からなる層を含むことを特徴とする請求の範囲第1項記載の医療用粉体。

# DESCRIPTION

## MEDICAL POWDER

### TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a magnetic medical powder. More particularly, this invention relates to a magnetic medical powder which is used as a drug carrier for drug delivery, an immunolatex, immunobeads, a medium for hyperthermia, etc.

### BACKGROUND ART

A medical powder which comprises a polymeric microsphere obtained by a polymerization method, such as emulsion polymerization, soap-free emulsion polymerization, and having thereon an immobilized antigen or antibody, and which is used for diagnosis where its cohesiveness with an antigen or antibody as the substance to be detected is examined is conventionally known as an immunolatex. A technique of using a labeled antibody as the immobilized antibody in an immunolatex is used for heightening detectability in diagnosis. Also, a technique in which a drug is supported on an immunolatex together with an antibody and this immunolatex is used for delivering the drug to,

e.g., cancer cells having an antigen responsive to the supported antibody, is used.

Beads are more frequently used as drug carriers for drug delivery than latexes because they have the higher ability to support drugs. The term "beads" means polymeric microspheres having larger particle diameters than the latexes. Latexes have particle diameters in the range of about 100 Å to about submicron sizes (1 μm or less), while beads have particle diameters in the range of submicron sizes to several millimeters. The beads comprising a polymeric compound and having thereon an immobilized antigen or antibody are generally called immunobeads.

Beads comprising a polymeric compound which contain a drug embedded therein and have thereon an immobilized antibody are used for delivering the drug to a diseased part where a responsive antigen is present. Namely, these are a kind of drug delivery beads.

Although biodegradable natural polymeric compounds, i.e., gelatin, starch, fibrinogen, and the like, have been used as preferred bead materials for such drug delivery beads, they have drawbacks, for example, that particle diameter control is difficult, beads of constant quality are difficult to obtain, and

storage is difficult. Consequently, use of synthetic or semisynthetic polymeric compounds is progressing.

The immobilization of an antigen or antibody on the latex particles or beads is accomplished, for example, by bonding the protein (constituent substance of the antigen or antibody) with a condensing agent, e.g., cyanogen bromide or carbodiimide, to a reactive group, e.g., a hydroxyl group, an amino group, or a carboxyl group, present on the main chain of the polymeric compound constituting the latex particles or beads or to such a reactive group incorporated as a side chain into the constituent polymeric compound through substitution.

Another known example of the fields where the immunobeads are utilized is the field of cell separation. An example of immunobead utilization in the field of cell separation is in therapy or diagnosis. In this application, magnetic immunobeads (hereinafter referred to also as "magnetosensitive immunobeads") are prepared by fixing a ferromagnetic substance to polymeric beads, for example, by incorporating an iron powder or another ferromagnetic material powder into the beads or embedding aggregates of ferromagnetic material powder particles in the beads and further immobilizing an antibody to the surface of the beads. The

magnetosensitive immunobeads are introduced into the blood to allow the immunobeads to react with a responsive antigen (pathogenic antigen) present in the blood to thereby immobilize the antigen to the immunobeads. The magnetosensitive immunobeads are then collected with a magnet to thereby remove the antigen from the blood. The magnetosensitive immunobeads thus used for removing a pathogenic antigen from the blood are used also for removing tumor cells from bone marrow.

Still another use of magnetosensitive beads is in drug delivery. Specifically, magnetosensitive beads are used as a therapeutic powder in a drug delivery system in which the magnetosensitive beads are intravenously injected into a living body, e.g., human body, and a magnet or the like is externally applied to a diseased part to lead the drug-supporting magnetosensitive beads to the diseased part by means of magnetic induction. An example of these magnetosensitive beads is a medical powder comprising a polymeric microsphere which contains a magnetite as a base material embedded therein and simultaneously have a drug supported thereon.

Furthermore, a medical powder comprising a metallic conductor is used as a heating medium in the method of treatment called hyperthermia, in which a powder of a conductor such as a metal (a metal powder is

generally used) is introduced into a part affected by terminal cancer and the affected part is burnt by high-frequency induction heating.

The current medical powder which comprise a polymeric microsphere containing a magnetite as a base material embedded therein and is used for the diagnostic-therapeutic system described above (i.e., one form of the magnetosensitive beads described above) employs a magnetite as a base material. However, since the magnetic force applied with current magnetic inductors is insufficient for these current medical powders, the locations of diseased parts to which the medical powders can be led are limited. There is hence a desire for a medical powder (i.e., magnetosensitive beads) having higher magnetic sensitivity.

Additionally, during long-term residence in a living body, the current magnetosensitive beads suffer changes such as, e.g., oxidation of the embedded base material and come to have reduced magnetic sensitivity. There have also been cases where ions such as iron ions are released from current magnetosensitive beads. Thus, the current magnetosensitive beads have the unsolved problems described above.

An object of the present invention is to eliminate the problems of the current magnetosensitive

beads and to provide a safer medical powder which has excellent performances when used for the diagnosis, therapy, or drug delivery described above.

## DISCLOSURE OF THE INVENTION

As a result of intensive studies, the above object has been found to be accomplished by the following medical powder of the present invention:

(1) A medical powder comprising a base particle of a ferromagnetic metal having thereon a coating layer, wherein at least the outside of the coating layer comprises a bioinert substance; and

(2) The medical powder according to the above (1), wherein the coating layer comprising a bioinert substance contains a layer comprises a hydrolysate of an alkoxide compound.

The base particles of a ferromagnetic metal used in the medical powder, i.e., magnetosensitive beads, of the present invention are made of a ferromagnetic material preferably having a magnetization of 120 emu/g or more in a magnetic field of 10 kOe (kilo-oersted).

Examples of the ferromagnetic metal include pure iron, nickel metal, silicon steel, iron-nickel alloys, iron-cobalt alloys, iron-aluminum alloys, and iron-cobalt-nickel alloys, from the standpoints of high

saturation magnetization, high magnetic permeability, and small coercive force. The iron and nickel are preferably ones obtained from the carbonyl compounds of iron and nickel, respectively. In particular, the iron obtained from carbonyl iron is more preferred from the standpoints of purity and profitability. Also, electrolytic iron and reduced iron can be used.

When a metal or alloy, such as the pure iron, nickel metal, or an iron-aluminum alloy, is exposed as it is to an aqueous solution containing an electrolyte such as unmodified blood plasma, it changes and comes to have a reduced magnetization and reduced magnetic permeability and to ionize and release ions. Accordingly, the surface of the base material in the present invention is coated with a bioinert substance in order to protect such changes of the base material.

The term "bioinert substance" herein means a substance which, even if exposed over long to an aqueous electrolyte solution, such as blood or another living-body tissue fluid, is not adversely influenced by the electrolyte solution to cause ion release, etc., and which, even if incorporated into a living body, does not exert any harmful physiological action.

Examples of the bioinert substance include organic polymers, for example, olefin oligomers (e.g.,

polystyrene, polypropylene, polybutene), vinyl oligomers (e.g., polyacrylic acid, polymethacrylic acid), diene oligomers (e.g., polybutadiene, polypentadiene, polychloroprene), and copolymers thereof; and metal oxides. Examples of the metal oxides include oxides of iron, nickel, chromium, titanium, aluminum, and silicon. A suitable kind of metal oxide is selected according to the property to be imparted to the surface of the powder. Although the thickness of each layer of the metal oxide film is not particularly limited, it is preferably in the range of 0.01 to 20 μm.

Organic polymers are advantageous in supporting a drug or an antigen or antibody thereon; on the other hand, metal oxides are advantageous in that they can effectively prevent a body fluid from penetrating therethrough and reaching the metallic base material.

Examples of methods for coating the surface of a base material with a metal oxide include methods of solid deposition in a liquid phase, such as electroplating and electroless plating, and methods of film formation in a gas phase, such as plasma-assisted CVD and plasma-assisted PVD. These methods can form a corrosion-resistant inorganic coating. Other examples include the method called a sol-gel method, in which a metal alkoxide is hydrolyzed in a solution. Since this

sol-gel method can yield a coating layer which has an even thickness and is dense, it is suitable for use in the surface coating of a base powder for the purpose of preventing the base material from being changed by an aqueous solution containing an electrolyte, such as blood or another body fluid, as in the case of the base material in the present invention.

The sol-gel method based on the hydrolysis of a metal alkoxide is a process for powder coating with a metal oxide which comprises dispersing base particles into a solution of an alkoxide of the same metal as that of the metal oxide film to be deposited on the base particle surface, and hydrolyzing the metal alkoxide to thereby generate a sol of an oxide of the metal on the surface of the base particles. The sol generated deposits on the surface of the base particles and turns into a gel. Thus, a film of the metal oxide gel generates evenly on the base particles.

This method for powder coating with a metal oxide may be repeated to coat the base particles with layers of the same or different metal oxides, whereby a powder coated with a multilayered metal oxide film can be produced.

On the other hand, methods for coating the surface of base particles with an organic polymer film

include the following methods besides the gas-phase surface polymerization of a base material and plasma-assisted CVD:

(1) a method in which base particles are emulsified or suspended in water together with a polymerizable monomer and emulsion polymerization or suspension polymerization is conducted respectively using an emulsion polymerization catalyst or a water-soluble polymerization catalyst, e.g., a catalyst such as ammonium persulfate, to obtain an organic-polymer coated powder as an emulsion polymerization or suspension polymerization product containing the base particles;

(2) a method in which the above-described emulsion polymerization or suspension polymerization product containing base particles is subjected as a base to seed polymerization to obtain an organic-polymer coated powder; and

(3) other methods, for example, in which an organic-polymer coated powder is obtained by *in situ* polymerization.

Examples of the monomer for use in polymerization methods for coating the surface of base particles with an organic polymer film, e.g., in the emulsion polymerization, suspension polymerization, and seed

polymerization described above, include the vinyl monomers and olefin monomers shown below. However, the monomers are not particularly limited thereto, and other monomers including oligomers and compounds modified with a polymerizable monomer are also usable.

Examples of ordinarily used polymerizable monomers include aryl-substituted vinyl monomers (for example, styrene, methylstyrene), unsaturated hydrocarbon monomers (for example, ethylene, propylene, butadiene, isoprene), and acrylic monomers (e.g., for example, acrylonitrile, (meth)acrylic esters, (meth)acrylamide, (meth)acrylic acid), vinyl acetate, maleic anhydride, and N-vinylpyrrolidone.

Organic polymers are preferred to metal oxides and the like as the material of the outermost layer of the medical powder to be injected into a living body, from the standpoint that organic polymers are more advantageous for supporting a drug or an antigen or antibody thereon. Consequently, a preferred embodiment of the medical powder of the present invention comprises a ferromagnetic material as a base material, a metal oxide film formed thereon which has a dense structure impermeable to water, ions, etc., and an organic polymer coating film formed on the outer side of the metal oxide film.

For example, the sol-gel method described above is used to deposit a silicon oxide film from a silicon alkoxide solution on a base made of pure iron, and a hydroxypropyl cellulose film is adsorbed thereonto as a substance-supporting film. The resultant particles are used as seeds to conduct seed polymerization in a monomer system comprising acrylic acid and styrene. Thus, medical beads each having a shell mainly comprising polystyrene can be produced.

After an antibody is immobilized on the polystyrene shells of the beads thus designed, the beads can be utilized as immunobeads for cell separation, etc.

If the magnetosensitive beads described above are used for drug delivery, a wide variety of drugs can be embedded in the polymeric beads, including carcinostatic agents, steroid agents, antibiotics, local anesthetics, and radioisotopes for radiation therapy. From the standpoint of facilitating the release of such an embedded drug in a diseased part, it is, for example, preferred to form the shells comprising an organic polymeric substance so as to have a multilayered structure or a composite phase and to fix a drug to the polymer part. It is also possible to apply an alternating magnetic field to accelerate drug release.

With respect to heating media for use in the above-described method of treatment called hyperthermia, in which a diseased part is burnt for treatment by high-frequency induction heating, no media having magnetosensitivity have been used so far. In this method of treatment, the introduction of the metallic conductor into a diseased part has been conducted through surgical incision or local injection, which is accompanied with much pain. However, by imparting magnetic sensitivity to a heating medium for hyperthermia, the heating medium can be introduced into the blood by intravenous injection, and the magnetic metallic conductor can be inducted to a diseased part by means of the magnetic induction caused by a magnetic field externally applied to the diseased part. Thus, the heating medium for hyperthermia can be introduced into the diseased part exceedingly easily. There is another advantage that by keeping a magnetic field being externally applied to the diseased part after the introduction, the heating medium can be prevented from diffusing from the diseased part with the lapse of time.

## BEST MODES FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The present invention will be explained in more detail by reference to Examples, but the invention

should not be construed as being limited by the following Examples.

Production of Medical Powder:

EXAMPLE 1

First Layer, Silica Coating:

Into 100 ml of ethanol was dispersed 10 g of a powder of pure iron (carbonyl iron powder manufactured by BASF; average particle diameter, 1.8 μm; 201 emu/g at 10 kOe). The container was heated with an oil bath to keep the temperature of the liquid at 55°C. To this dispersion were added 6 g of silicon ethoxide, 6 g of 29% ammonia water, and 8 g of water. This mixture was allowed to react for 2 hours under stirring.

After the reaction, the reaction mixture was diluted and washed with ethanol and filtered. The solid matter was dried in a vacuum dryer at 110°C for 3 hours. After the drying, the resultant powder was heated with a rotary tubular oven at 650°C for 30 minutes to obtain silica coated powder $A_1$. The film thickness of the silica coated powder $A_1$ obtained was 75 nm. The powder was excellent in dispersed state.

Second Layer, Titania Coating:

After the heating, 10 g of the silica coated powder $A_1$ obtained was redispersed into 200 ml of ethanol. The container was heated with an oil bath to keep the temperature of the liquid at 55°C. To this dispersion was added 5 g of titanium ethoxide. This mixture was stirred. A solution prepared by mixing 30 ml of ethanol with 8.0 g of water was added dropwise to the above mixture over 60 minutes, and the resultant mixture was allowed to react for 2 hours. The particles were then vacuum-dried and heated to obtain titania-silica coated powder $A_2$. The titania-silica coated powder $A_2$ obtained was good dispersiblity, and was an independent particle. The titania film of this titania-silica coated powder $A_2$ had a thickness of 50 nm.

Third Layer, Polystyrene Coating:

To 600 g of distilled water was added 500 g of styrene monomer. While this mixture was heated to 70°C under stirring, sodium lauryl sulfate was added thereto to emulsify the monomer. This emulsion was mixed with 25 g of the titania-silica coated powder $A_2$ whose surface had been lipophilized with methacrylic acid, and the resultant mixture was agitated at a high speed to sufficiently mix the ingredients. An aqueous ammonium

persulfate solution was added thereto in an amount of 10% to initiate a polymerization reaction. The mixture was allowed to react for 4 hours under stirring. After completion of the reaction, the reaction mixture was diluted with 2 liters of distilled water, and the supernatant was discarded by decantation to collect the precipitate.

The precipitate was dried on a filter paper to obtain polystyrene-titania powder A. In a magnetic field of 10 kOe, the powder A obtained had a magnetization of 148 emu/g, which was about 1.5 times the magnetization of magnetite (90 emu/g) which had conventionally been used.

*In Vivo* Stability of Powder:

EXAMPLE 2

In 500 ml of physiological saline held at 38°C with an oil bath was immersed 10 g of the polystyrene-titania powder A for 24 hours.

As a result, the powder A underwent no change in appearance and no iron ions were detected in the physiological saline. Furthermore, the magnetization of the powder A in a magnetic field of 10 kOe after the immersion in physiological saline was 146 emu/g, which

was almost the same as the magnetization value of 148 emu/g before the immersion.

COMPARATIVE EXAMPLE 1

On the other hand, 10 g of a powder B obtained by subjecting a powder of pure iron (carbonyl iron powder manufactured by BASF; average particle diameter, 1.8 μm; 201 emu/g at 10 kOe) to only the polystyrene coating described in Example 1 was immersed for 24 hours in 500 ml of physiological saline held at 38°C with an oil bath in the same manner.

As a result, hydrogen generation was observed at 17 minutes after initiation of the immersion of the powder B. After 4 hours, a dark-brown powder and a black powder were observed. After 24 hours, the surface of the powder B had been completely oxidized and turned dark-brown, and the physiological saline had an iron ion concentration of 1.5%. The magnetization of the powder B in a magnetic field of 10 kOe, which had been 166 emu/g before the immersion in physiological saline, was 25 emu/g after the immersion. Namely, the magnetization thereof decreased to about 85% of the original value.

## INDUSTRIAL APPLICABILITY

According to the present invention, a safe medical powder having excellent performances can be provided which, even if placed in the body for a prolonged period of time, neither suffers a decrease in magnetic sensitivity nor releases ions, etc.

Due to the medical powder provided by the present invention, not only magnetosensitive immunobeads having excellent performances can be provided to thereby greatly contribute to the field of cell separation, e.g., the separation of harmful cells from bone marrow, but also an excellent magnetically inducible drug can be provided to thereby greatly contribute to therapeutic fields, e.g., the field of drug delivery systems.

Furthermore, since the medical powder of the present invention can be easily produced, it can be supplied at low cost. The powder can be stored stably over long and can be supplied stably. Therefore, the present invention is highly effective also from the standpoint of profitability.

## CLAIMS

1. A medical powder comprising a base particle of a ferromagnetic metal having thereon a coating layer, wherein at least the outside of the coating layer comprises a bioinert substance.

2. The medical powder according to claim 1, wherein the coating layer comprising a bioinert substance comprises a layer comprises a hydrolysate of an alkoxide compound.

## ABSTRACT

A safe medical powder with excellent performances which is a magnetosensitive powder for diagnosis, therapy, or drug delivery and which, even when placed in the body for a prolonged period, neither suffers a decrease in magnetic sensitivity nor releases ions, etc. The medical powder comprises a base particle of a ferromagnetic metal having thereon a coating layer, wherein at least the outside of the coating layer comprises a bioinert substance. Preferably, the coating layer comprising a bioinert substance comprises a layer comprises a hydrolysate of an alkoxide compound.

世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

IPOS's copy!
9806174-0

(51) 国際特許分類6
A61K 47/02

A1

(11) 国際公開番号 WO97/47322

(43) 国際公開日 1997年12月18日(18.12.97)

(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01938

(22) 国際出願日 1997年6月6日(06.06.97)

(30) 優先権データ
特願平8/147416 1996年6月10日(10.06.96) JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
日鉄鉱業株式会社(NITTETSU MINING CO., LTD.)[JP/JP]
〒100 東京都千代田区丸の内二丁目3番2号 Tokyo, (JP)
(71) 出願人；および
(72) 発明者
中塚勝人(NAKATSUKA, Katsuto)[JP/JP]
〒982-02 宮城県仙台市太白区茂庭台四丁目3番5-1403号
Miyagi, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
新子貴史(ATARASHI, Takafumi)[JP/JP]
〒190-01 東京都西多摩郡日の出町平井字欠下2番1号
日鉄鉱業株式会社内 Tokyo, (JP)

(74) 代理人
弁理士 萩野 平, 外(HAGINO, Taira et al.)
〒107 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階
栄光特許事務所 Tokyo, (JP)

(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, NO, SG, US, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類
国際調査報告書

(54)Title: MEDICAL POWDER

(54)発明の名称 医療用粉体

(57) Abstract

A magnetism-sensitive powder for diagnostic, therapeutic, or drug transportation purposes, which, even when placed in the body for a long period of time, has excellent properties, that is, causes neither a lowering in sensitivity to magnetism nor elution of an ion, and hence is usable as a safe medical powder. The powder comprises a base particle of a ferromagnetic metal and a coating layer provided on the surface thereof, at least the outside of the coating layer being composed of a bioinactive material. Preferably, the coating layer comprising the bioinactive material comprises a layer of a hydrolyzate of an alkoxide compound.

(57) 要約

診断用、治療用あるいは薬剤運搬用の磁気感応性粉体において、該粉体が長時間体内におかれても、磁気感応性が低下したり、イオンなどが流出することのない、優れた性能を有し、安全な医療用粉体を提供する。強磁性金属の基体粒子の表面に、少なくともその外側が生体不活性物質よりなる被膜層を有することを特徴とし、好ましくは、生体不活性物質よりなる被膜層が、アルコキシド化合物の加水分解生成物質からなる層を含むことを特徴とする。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AL | アルバニア | ES | スペイン | LR | リベリア | SG | シンガポール |
| AM | アルメニア | FI | フィンランド | LS | レソト | SI | スロヴェニア |
| AT | オーストリア | FR | フランス | LT | リトアニア | SK | スロヴァキア共和国 |
| AU | オーストラリア | GA | ガボン | LU | ルクセンブルグ | SL | シエラレオネ |
| AZ | アゼルバイジャン | GB | 英国 | LV | ラトヴィア | SN | セネガル |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GD | グルジア | MC | モナコ | SZ | スワジランド |
| BB | バルバドス | GH | ガーナ | MD | モルドヴァ共和国 | TG | トーゴ |
| BE | ベルギー | GN | ガンビア | MG | マダガスカル | TJ | タジキスタン |
| BF | ブルキナ・ファソ | GR | ギリシャ | ML | マリ | TM | トルクメニスタン |
| BG | ブルガリア | HU | ハンガリー | MN | モンゴル | TR | トルコ |
| BJ | ベナン | ID | インドネシア | MR | モーリタニア | TT | トリニダード・トバゴ |
| BR | ブラジル | IE | アイルランド | MW | マラウイ | UA | ウクライナ |
| BY | ベラルーシ | IL | イスラエル | MX | メキシコ | UG | ウガンダ |
| CA | カナダ | IS | アイスランド | NE | ニジェール | US | 米国 |
| CF | 中央アフリカ共和国 | IT | イタリア | NL | オランダ | UZ | ウズベキスタン |
| CG | コンゴー | JP | 日本 | NO | ノルウェー | VN | ヴィエトナム |
| CH | スイス・コート・ジボアール | KE | ケニア | NZ | ニュージーランド | YU | ユーゴスラビア |
| CM | カメルーン | KG | キルギスタン | PL | ポーランド | ZW | ジンバブエ |
| CN | 中国 | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | PT | ポルトガル | | |
| CU | キューバ | KR | 大韓民国 | RO | ルーマニア | | |
| CZ | チェッコ共和国 | KZ | カザフスタン | RU | ロシア連邦 | | |
| DE | ドイツ | LI | リヒテンシュタイン | SD | スーダン | | |
| DK | デンマーク | LK | スリランカ | SE | スウェーデン | | |
| EE | エストニア | | | | | | |