

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4397531号  
(P4397531)

(45) 発行日 平成22年1月13日(2010.1.13)

(24) 登録日 平成21年10月30日(2009.10.30)

(51) Int.Cl. F I  
**C O 3 C** 4/00 (2006.01)  
**A 6 1 K** 9/16 (2006.01)  
**A 6 1 K** 51/00 (2006.01)  
**A 6 1 P** 19/02 (2006.01)  
**C O 3 C** 3/068 (2006.01)

請求項の数 30 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-595944 (P2000-595944)  
(86) (22) 出願日 平成12年1月31日(2000.1.31)  
(65) 公表番号 特表2002-535237 (P2002-535237A)  
(43) 公表日 平成14年10月22日(2002.10.22)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2000/002388  
(87) 国際公開番号 W02000/044682  
(87) 国際公開日 平成12年8月3日(2000.8.3)  
審査請求日 平成16年3月11日(2004.3.11)  
(31) 優先権主張番号 09/241,892  
(32) 優先日 平成11年2月1日(1999.2.1)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 501305844  
ザ・キュレーターズ・オブ・ザ・ユニバー  
シティ・オブ・ミズーリ  
THE CURATORS OF THE  
UNIVERSITY OF MISS  
OURI  
アメリカ合衆国65211ミズーリ州コロ  
ンビア、ユニバーシティ・ホール316  
(74) 代理人 100062144  
弁理士 青山 篠  
(74) 代理人 100068526  
弁理士 田村 恭生

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 放射線療法のための生体分解性ガラス組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物の放射線療法に適合した微粒子形の非放射性ガラスであって、

$x\text{RE}_2\text{O}_3$  (100-x)  $\text{LiB}_3\text{O}_5$   
 $x\text{RE}_2\text{O}_3$   $y\text{Li}_2\text{O}$  (100-x-y)  $\text{B}_2\text{O}_3$   
 $x\text{RE}_2\text{O}_3$   $y\text{MgO}$  (100-x-y)  $\text{LiB}_3\text{O}_5$   
 $x\text{RE}_2\text{O}_3$   $y\text{MgO}$  (100-x-y)  $\text{Li}_2\text{B}_8\text{O}_{13}$   
 $x\text{RE}_2\text{O}_3$   $3\text{MgO}$   $5\text{SiO}_2$   $y\text{Al}_2\text{O}_3$  (92-y-x)  $\text{Li}_2\text{B}_8\text{O}_{13}$

[式中、REは有効量の中性子照射を受けると または 放射放射性同位元素を生じる中  
性子により活性化することができる(neutron activatable)希土類元素であり、該放射性  
同位元素は該ガラス物質全体に分布している。xは $\text{RE}_2\text{O}_3$ のモルパーセントであり、0.5～  
5の範囲である。yは $\text{Li}_2\text{O}$ 、 $\text{MgO}$ 、または $\text{Al}_2\text{O}_3$ のモルパーセントであり、その範囲は $\text{Li}_2\text{O}$   
では4.7～59.2、 $\text{MgO}$ では1.6～24.5(ここで、 $x\text{RE}_2\text{O}_3$   $y\text{MgO}$  (100-x-y)  $\text{Li}_2\text{B}_8\text{O}_{13}$ のとき  
はyは9.0または3.6である)、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ では5～20である。ここで、ホウ酸リチウムガラスは実  
質的にリチウム-6およびホウ素-10を含まない。ここで、放射線療法の為に体液中に導入  
された該ガラスは、それらと反応し、放射性同位元素が該ガラス物質に保持され、処置部  
位から漏出するのを防ぐように該ガラス物質表面に不溶性物質を形成するのに適合してい  
る]

からなる群から選ばれる組成を有する生体分解性希土類 - ホウ酸リチウムガラス物質を含  
む該ガラス。

10

20

## 【請求項 2】

該 または 放射放射性同位元素がジスプロシウム-165、ホルミウム-166、イットリウム-90、レニウム-186、レニウム-188、およびサマリウム-153からなる群から選ばれる請求項 1 記載の非放射性ガラス。

## 【請求項 3】

該希土類 - ホウ酸リチウムガラス物質が以下の組成を有する請求項 1 記載の非放射性ガラス：

Dy<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1.7モル%  
Li<sub>2</sub>O 24.6モル%  
B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 73.7モル%。

10

## 【請求項 4】

該希土類 - ホウ酸リチウムガラス物質が以下の組成を有する請求項 1 記載の非放射性ガラス：

Dy<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 5モル%  
Li<sub>2</sub>O 16モル%  
Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 5モル%  
B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 66モル%  
SiO<sub>2</sub> 5モル%  
MgO 3モル%。

20

## 【請求項 5】

該希土類 - ホウ酸リチウムガラス物質が以下の組成を有する請求項 1 記載の非放射性ガラス：

Dy<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 5モル%  
Li<sub>2</sub>O 15モル%  
Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10モル%  
B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 62モル%  
SiO<sub>2</sub> 5モル%  
MgO 3モル%。

## 【請求項 6】

該希土類 - ホウ酸リチウムガラス物質が以下の組成を有する請求項 1 記載の非放射性ガラス：

Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 2モル%  
Li<sub>2</sub>O 15モル%  
Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 15モル%  
B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 60モル%  
SiO<sub>2</sub> 5モル%  
MgO 3モル%。

30

## 【請求項 7】

哺乳動物の関節炎を起こした関節の放射線滑膜切除術に適合し、放射線滑膜切除術のために滑液中に導入される請求項 1 記載の非放射性ガラス。

40

## 【請求項 8】

形が球状である請求項 1 記載の非放射性ガラス。

## 【請求項 9】

100 マイクロメートル以下の直径を有する微小球の形をしている請求項 8 記載の非放射性ガラス。

## 【請求項 10】

該微小球が 1 ~ 40 マイクロメートルの直径を有する請求項 9 記載の非放射性ガラス。

## 【請求項 11】

該放射性同位元素により形成される該不溶性物質が希土類ホスフェートである請求項 1 記載の非放射性ガラス。

50

## 【請求項 1 2】

該放射性同位元素により形成される該不溶性物質が希土類酸化物である請求項 1 記載の非放射性ガラス。

## 【請求項 1 3】

該放射性同位元素により形成される該不溶性物質が希土類水酸化物である請求項 1 記載の非放射性ガラス。

## 【請求項 1 4】

該放射性同位元素がジスプロシウム-165である請求項 1 記載の非放射性ガラス。

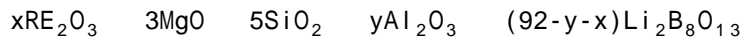
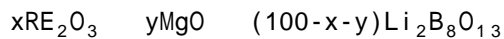
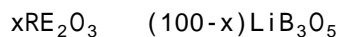
## 【請求項 1 5】

該放射性同位元素がホルミウム-166である請求項 1 記載の非放射性ガラス。

10

## 【請求項 1 6】

哺乳動物の放射線療法に適合した微粒子形の放射性ガラスであって、



[式中、REは、治療的強度の または 放射線を放射する、中性子により活性化された希土類放射性同位元素であり、ここで、該放射性同位元素は該ガラス物質全体に分布している。xは $\text{RE}_2\text{O}_3$ のモルパーセントであり、0.5～5の範囲である。yは $\text{Li}_2\text{O}$ 、 $\text{MgO}$ 、または  $\text{Al}_2\text{O}_3$ のモルパーセントであり、その範囲は $\text{Li}_2\text{O}$ では4.7～59.2、 $\text{MgO}$ では1.6～24.5(ここで、 $x\text{RE}_2\text{O}_3 \quad y\text{MgO} \quad (100-x-y)\text{Li}_2\text{B}_8\text{O}_{13}$ のときはyは9.0または3.6である)、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ では5～20である。ここで、ホウ酸リチウムガラスは実質的にリチウム-6およびホウ素-10を含まない。ここで、放射線療法の為に体液中に導入された該ガラスは、それらと反応し、放射性同位元素が該ガラス物質に保持され、処置部位から漏出するのを防ぐように該ガラス物質表面に不溶性物質を形成するのに適合している。]

20

からなる群から選ばれる組成を有する生体分解性ガラス物質を含む該ガラス。

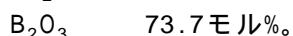
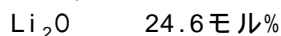
## 【請求項 1 7】

放射性同位元素がジスプロシウム-165、ホルミウム-166、イットリウム-90、レニウム-186、レニウム-188、およびサマリウム-153からなる群から選ばれる請求項 1 6 記載の放射性ガラス。

30

## 【請求項 1 8】

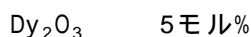
該希土類 - ホウ酸リチウムガラス物質が以下の組成を有する請求項 1 6 記載の放射性ガラス：



## 【請求項 1 9】

該希土類 - ホウ酸リチウムガラス物質が以下の組成を有する請求項 1 6 記載の放射性ガラス：

40



## 【請求項 2 0】

該希土類 - ホウ酸リチウムガラス物質が以下の組成を有する請求項 1 6 記載の放射性ガラス：



50

Li<sub>2</sub>O 15モル%  
 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10モル%  
 B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 62モル%  
 SiO<sub>2</sub> 5モル%  
 MgO 3モル%。

【請求項 2 1】

該希土類 - ホウ酸リチウムガラス物質が以下の組成を有する請求項 1 6 記載の放射性ガラス：

Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 2モル%  
 Li<sub>2</sub>O 15モル%  
 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 15モル%  
 B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 60モル%  
 SiO<sub>2</sub> 5モル%  
 MgO 3モル%。

10

【請求項 2 2】

哺乳動物の関節炎を起こした関節の放射線滑膜切除術に適合し、放射線滑膜切除術のために滑液中に導入される請求項 1 6 記載の放射性ガラス。

【請求項 2 3】

形が球状の微小球形である請求項 1 6 記載の放射性ガラス。

【請求項 2 4】

100 マイクロメートル以下の直径を有する微小球形の形をしている請求項 2 3 記載の放射性ガラス。

20

【請求項 2 5】

該微小球が 1 ~ 40 マイクロメートルの直径を有する請求項 2 4 記載の放射性ガラス。

【請求項 2 6】

該放射性同位元素により形成される該不溶性物質が希土類ホスフェートである請求項 1 6 記載の放射性ガラス。

【請求項 2 7】

該放射性同位元素により形成される該不溶性物質が希土類酸化物である請求項 1 6 記載の放射性ガラス。

30

【請求項 2 8】

該放射性同位元素により形成される該不溶性物質が希土類水酸化物である請求項 1 6 記載の放射性ガラス。

【請求項 2 9】

該放射性同位元素がジスプロシウム-165である請求項 1 6 記載の放射性ガラス。

【請求項 3 0】

該放射性同位元素がホルミウム-166である請求項 1 6 記載の放射性ガラス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の背景)

40

本発明は、放射線療法、例えば関節炎の関節の放射線滑膜切除術、ならびに放射線療法に用いる微粒子形の生体分解性ガラス組成物に関する。

現在、治療線量の放射線を in vivo で供給する物質を、身体の病的器官、例えば悪性腫瘍および関節炎の関節の炎症性滑膜を照射するために用いることは米国では承認されていない。in vivo 放射線療法用に以前に検討された物質は、生体不活性（非分解性）ガラス（例えば、Ehrhardt et al. Nuc. Med. Biol., 14 [3] (1987); Ehrhardt et al., Soc. of Nuc. Med., 39th Annual Meeting, June 9-12 (1992); Day et al., Advanced Series in Ceramics-Vol. 1, p. 305-317, World Scientific (1994); Hyatt et al., J. Am. Ceram. Soc., 70 [10] (1987); および Erbe et al., J. Biomed. Mat. Res., 27, 1301-1308 (1993))、または非ガラス（例えば、Ansell, Ann. Rheum. Dis., 6 Supp. 1-2 (1993)

50

; Ingrand, Ann. Rheum. Dis., 6 Supp. 3-9 (1973); Boerbooms et al., Eur. J. Nuc. Med., 10 (1985); Spooren et al., Eur. J. Nuc. Med., 10 (1985); and Neves et al., Appl. Rad. Isot., 38 [9] (1987))に分類することができる。これら物質はすべて同様な方法で注射することにより患者に投与することができる。

#### 【 0 0 0 2 】

生体不活性放射線療法ガラス微粒子については、局所的に大線量の治療的放射線を安全に供給するためのガラス物質の効果はすでに証明されている。しかしながら、そのようなガラスは、身体に永久に留まることができる療法に限られる。病的な関節の放射線滑膜切除術は、放射線医薬を最終的に除去（クリアランス）することが望ましいであろう適用の一例である。このことから生体分解性物質の必要性が生じる。

放射性医薬として用いることが提案されている非ガラス物質には、表面に放射性同位元素が付着（結合）している放射性コロイド、およびラセミ、ポリマーまたはタンパク質微粒子が含まれる。これら非ガラス物質のいくつかはin vivoの処置部位、例えばリュウマチ性関節炎の関節から除去することができる。しかしながら、それらにはそれぞれ有用性、および製造および使用時の安全性が限られるという欠点がある。これら欠点には、（１）過剰または潜在的に危険な量の放射線が処置部位の外に放射されることが含まれる。この望ましくない放出は、完全な放射性物質が物理的に漏出し、該物質が放射能を持ったままでより小さい粒子やイオン種に崩壊し、または体液と接触した時に粒子表面から放射性同位元素が離れることにより生じる。（２）放射線線量はある適用に望まれるより小さな量に限られる。（３）製造時に放射性物質を操作することを含む複雑な調製方法。（４）半減期の短い放射性同位元素の使用（これは該物質を速やかに使用しなくてはならないことを意味する）。これにより放射性医薬を配送（郵送）するのに利用できる時間が限られる。

#### 【 0 0 0 3 】

放射放射性核種は、イオン化粒子（電子）の直線的エネルギー伝達(LET)が適度であり、その範囲が中程度（典型的には組織中に数ミリメートル）のため、放射線療法への適用に最も有用であると考えられる。線はより大きな距離にわたりより低レベルで線量を供給する。粒子は他の極端な状態を示し、非常に高LET線量を供給するが、極端に範囲が限られているため、処置すべき組織の細胞と完全に接触していなければならない。さらに、エミッターは一般的に重金属であり、考えられる化学反応が限られ、処置すべき領域から放射性核種が漏れることから過度な危険性がある。

最も有用な放射線療法の放射性核種であるエミッターも、放射性同位元素の最も強力な供給源である核リアクター中への中性子の捕捉により最も豊富に生成されることは思いがけないことである。リアクター産生同位元素の数は数千あり、研究者は種々の半減期、

エネルギー、放射、および化学特性を持つ同位元素を広く選べる。放射ほど有用ではないが放射は、Anger線カメラまたは単光子コンピュータトモグラフィ(SPECT)装置を用いて観察するために身体中に放射性同位元素を分布させるのに重要な役割を演じる。これにより、器官または関節からの放射性核種の漏出の直接観察とある程度の定量ができる、試験動物における放射性核種の関節注射の有効性および分布を明確に確認することもできる。

#### 【 0 0 0 4 】

関節炎の関節の放射線滑膜切除術に関して、大きさの異なる関節、例えば指関節と膝関節の病的滑膜を異なる深度で処置するには異なる平均範囲の同位元素が必要である。上に重なる正常組織の有意な壊死を生じることなく有効な十分な深度の「キル(kill)」を達成することが重要である。

希土類を含むガラス微小球は、リュウマチ性関節炎の関節の放射線滑膜切除術処置用に検討されてきた。放射性ガラス微小球を滑膜嚢内に直接注射し、病的関節膜の炎症を起こした内面を破壊するのに十分な放射線（10,000rads (cGy)）を供給することができた。放射性コロイド微粒子、例えば、 $^{90}\text{Y}$ または $^{198}\text{Au}$ 塩は、現在ヨーロッパで放射線滑膜切除術に用いられているが(例えば、Houle et al., Radiology 172 [3] 1989); Russel et al.,

Endocurietherapy/Hyperthermia Oncology, 4 [7] 171-186 (1988); Sledge et al., Arth. Rheum. 29 [2] 153-159 (1986); Davis et al., J. Nucl. Med., 30 [6] 1047-1055 (1989); Hall, Orthop. Clin. North Am., 6, 675-684 (1975); および Taylor et al., Ann. Rheum. Dis., 31, 159-161 (1972))、米国では使用時に許容できない量の放射線の漏出があるため承認されていない。放射性コロイドはマイクロメートル以下のサイズであるため滑膜を容易に脱出することが知られており、ある例では目標とする放射線の25%が関節の外側の健康な組織に沈着した。放射線療法用のガラス微小球は放射性コロイドよりかなり大きく(直径>1μm(マイクロメートル))、さらに、数マイクロメートル以内のサイズに注意深く調節されるという利点がある。

【0005】

10

米国特許第5,011,797号(1991年4月30日)は、生体分解性ガラス物質、および該ガラス物質全体に化学的に溶解し、実質的に均質に分布した放射線を放射する放射性同位元素を含む関節炎の関節の放射線滑膜切除術用の放射性微小球を開示している。生体分解性ガラス物質は、ケイ酸リチウム、アルミノケイ酸リチウム、アルミノホウ酸リチウム、ゲルマン酸リチウム、アルミノゲルマン酸リチウム、ケイ酸カリウム、アルミノケイ酸カリウム、アルミノホウ酸カリウム、ゲルマン酸カリウム、またはアルミノゲルマン酸カリウムであってよく、また放射線放射放射性同位元素は、サマリウム-153、ホルミウム-166、エルビウム-169、ジスプロシウム-165、レニウム-186、レニウム-188、またはイットリウム-90であってよい。該特許は、放射線放射放射性同位元素を含むアルミノケイ酸マグネシウムおよびアルミノシリケートガラス物質のような非生体分解性ガラス物質も開示している。

20

放射線療法、例えば関節炎の関節の放射線滑膜切除術に適合するガラス物質を改良し続ける必要がある。

【0006】

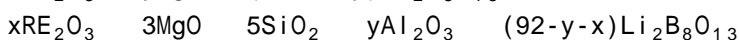
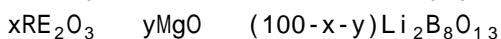
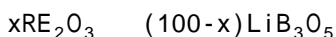
(発明の要約)

本発明の種々の目的は、放射線療法に用いる新規生体分解性希土類-ホウ酸リチウムガラス物質を提供し、または放射放射性同位元素を含むそのようなガラス物質を提供し、微小球の形のそのようなガラス物質を提供し、そのような生体分解性ガラス物質を提供し、放射線療法のために体液中に導入したときにそれと反応し、その中に含まれる放射性同位元素を体液と反応させて放射性同位元素がガラス物質表面上に不溶性化合物を形成することにより放射性同位元素がガラス物質上に保持され、処置部位から漏れるのを防ぐように適合したそのような放射性同位元素を提供し、そして放射線療法、例えば関節炎の関節の放射線滑膜切除術を実施する方法を提供することである。他の目的および特徴は一部が明白であり、一部がこれ以降に示される。

30

【0007】

簡単には、本発明は、下記の組成の1つを有する生体分解性ガラス物質を含む、哺乳動物の放射線療法に適合した微粒子形の新規放射性ガラスを目的とする：



40

[式中、REは、治療的強度のまたは放射線を放射する、中性子により活性化された希土類であり、該放射性同位元素は該ガラス物質全体に分布している。xはRE<sub>2</sub>O<sub>3</sub>のモルパーセントであり、約0.5~5の範囲である。yはLi<sub>2</sub>O、MgO、またはAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>のモルパーセントであり、その範囲は表I~Vに記載の通り、Li<sub>2</sub>Oでは4.7~59.2、MgOでは1.6~24.5(ここで、xRE<sub>2</sub>O<sub>3</sub> yMgO (100-x-y)Li<sub>2</sub>B<sub>8</sub>O<sub>13</sub>のときはyは9.0または3.6である)、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>では5~20である。ここで、ホウ酸リチウムガラスは実質的にリチウム-6およびホウ素-10を含まず、放射線療法の為に体液中に導入されたガラスは、それらと反応し、放射性同位元素が該ガラス物質に保持され、処置部位から漏出するのを防ぐように該ガラス物質表面に不

50

溶性物質を形成するのに適合している。]

【 0 0 0 8 】

本発明の別の局面は、有効量の中性子照射を受けると または 放射放射性同位元素を生じ、該ガラス物質の最初の生成時に放射性元素を操作することを避けながら放射線療法に用いるのに適したガラス物質を提供する微粒子形の新規非放射性ガラスを提供することである。

さらに本発明の別の局面は、本発明の新規放射性ガラス物質を用いる放射線療法、例えば関節炎の関節の放射線滑膜切除術を実施する新規方法を提供することである。

【 0 0 0 9 】

( 図面の簡単な説明 )

図 1 は、非定型溶解の結果として希土類 - ホウ酸リチウムガラス微小球の表面に腐蝕 ( 反応 ) 層を形成することを示す模式図である。

図 2 は、火炎球状化 ( spheroidization ) により作製したジスプロシウム - アルミノホウ酸 - リチウム ( DyLAB ) ガラス微小球の代表的 S E M 顕微鏡写真である。白線は 1 0  $\mu$  m である。

図 3 は、37 の P B S 溶液 ( p H 7 . 4 ) に 2 4 時間浸漬した後の ( A ) DyLAB-5、( B ) DyLAB-10、( C ) DyLAB-15、および ( D ) DyLAB-20 ガラス微小球の代表的 S E M 顕微鏡写真を示す。溶液から該スフェアを除去した後に、両 ( A ) および ( B ) において DyLAB ガラス微小球の表面に収縮とクラッキングが生じた。ガラスおよび腐蝕層両方の平滑な表面のきめに注意。白線は 1 0  $\mu$  m である。

【 0 0 1 0 】

図 4 は、37 の P B S 溶液 ( p H 7 . 4 ) に 1 1 日間浸漬した後の ( A ) DyLAB-5、( B ) DyLAB-10、( C ) DyLAB-15、および ( D ) DyLAB-20 ガラスプレートの代表的顕微鏡写真 ( 2 0 0  $\times$  ) を示す。腐蝕 ( 反応 ) 層の証拠が ( A ) および ( B ) に ( クラッキングとして ) みられるが ( C ) や ( D ) にはみられない。DyLAB ガラスプレートの端を ( C ) および ( D ) の写真の上端近くに示す。

図 5 は、22 の P B S 溶液 ( p H 7 . 4 ) に上左端に示す時間 ( 時間 ) 浸漬した後の DyLAB-20 ガラス微小球の日付順のビデオ画像 ( 2 0 0  $\times$  ) を示す。ガラス微小球の外部表面上に形成される層は、約 2 6 時間後に検出可能となり、時間とともに次第に厚くなる。微小球の外径はほぼ一定のままであるが、非反応コアの直径は次第に小さくなる、微小球の平均直径は 2 8  $\mu$  m である。

図 6 は、ラットの健康な膝関節内に注射して 2 週間後の滑膜中に埋め込まれた DyLAB-10 ガラス微小球 ( 直径 2 0 - 2 5  $\mu$  m ) の顕微鏡写真である ( ( A ) 1 2 0 X および ( B ) 4 8 0 X ) 。 ( A ) の矢印は、( 1 ) 滑膜に埋め込まれたガラス微小球、( 2 ) 関節軟骨、および ( 3 ) 骨を示す。ガラス微小球の分解を ( B ) に示し、腐蝕層 ( 1 ) がガラスコア ( 2 ) を取り囲む。

図 7 は、ラットの健康な膝関節内に注射して 2 週間後の ( 2 ) マクロファージ ( 楕円形 ) に囲まれた ( 1 ) 2 つの DyLAB-10 ガラス微小球の顕微鏡写真である ( 4 8 0 X ) 。微小球の分解は表面の脱色および形が球状からでこぼこに変化することにより示される。

【 0 0 1 1 】

( 好ましい態様の説明 )

本発明により今回、ある種の微粒子形の新規放射性ガラス物質を、身体の病的器官、例えば悪性腫瘍および関節炎の関節の炎症を起こした滑膜の in vivo 照射に用いてよいことがわかった。該ガラス物質は放射線療法のために体液中に導入したときに、その中に含まれる および 放射放射性同位元素を体液と反応させて、該放射性同位元素がガラス物質上に保持され、処置部位から漏れるのを防ぐように放射性同位元素がガラス物質表面上に不溶性化合物を形成するのに適合した微小球の形であってよい。本発明の放射性ガラス物質は、放射能を導入する前に他の方法で製造し、分粒し、そして処理してよい新規非放射性ガラス物質から製造され、これは、該ガラス物質の初期生成時に非放射性物質のみを用いて作業する利点をもたらす。

10

20

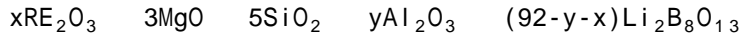
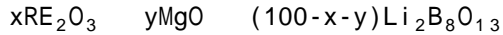
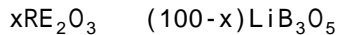
30

40

50

## 【 0 0 1 2 】

本発明の第一の態様において、微粒子形の新規放射性物質（例えば微小球）は下記の組成の1つを有する生体分解性ガラス物質からなる：



[式中、REは、治療的強度の または 放射線を放射する、中性子により活性化された希土類であり、該放射性同位元素は該ガラス物質全体に分布している希土類放射性物質である。xは $\text{RE}_2\text{O}_3$ のモルパーセントであり、約0.5～5の範囲である。yは $\text{Li}_2\text{O}$ 、 $\text{MgO}$ 、または $\text{Al}_2\text{O}_3$ のモルパーセントであり、その範囲は表I～Vに記載の通り、 $\text{Li}_2\text{O}$ では4.7～59.2、 $\text{MgO}$ では1.6～24.5（ここで、 $x\text{RE}_2\text{O}_3 \quad y\text{MgO} \quad (100-x-y)\text{Li}_2\text{B}_8\text{O}_{13}$ のときはyは9.0または3.6である）、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ では5～20である。]

ホウ酸リチウムガラス物質は実質的にリチウム-6およびホウ素-10を含まない。リチウム-6は、天然のリチウム化合物を中性子と衝突させるとトリチウムを形成する7.4%天然にアバダントな同位元素である。トリチウムは半減期が12.5年の エミッターである。したがって、リチウム-7を中性子と衝突させても放射性同位元素は形成されないので、リチウム-7だけを含む化合物を用いるべきである。ホウ素-10は、大きな熱中性子断面積（3837barns）を持つ同位元素であり、本発明のガラス物質においては、該ガラスが多くの中性を吸着してガラスの他の部分が放射性になるのを防ぐかも知れないので不利であろう。この問題は熱中性子断面積がはるかに小さい（約0.005barns）ホウ素-11のみを含む化合物を用いることにより避けることができる。

## 【 0 0 1 3 】

治療的強度の または 放射線を放射する、あらゆる中性子で活性化できる希土類放射性同位元素を上記のガラス物質組成物として本発明を実施するのに用いてよい。本明細書で用いている用語「中性子で活性化できる（中性子活性化）希土類放射性同位元素」にはイットリウム-90が含まれる。または 放射放射性同位元素の例には、ジスプロシウム-165、ホルミウム-166、イットリウム-90、レニウム-186、レニウム-188、およびサマリウム-153が含まれる。これら または 放射放射性同位元素は本発明に用いるのに特に適している。サマリウム-153(半減期46.3時間)およびホルミウム-166(半減期26.8時間)は上記ガラス組成物に容易に溶解させることができ、核リアクター中で良好な活性化特性を持ち、画像化できる（imageable）線を有し、毒性が低く、それらを含む放射性ガラス物質が分布するために十分な長さの半減期を持つ。

## 【 0 0 1 4 】

ホルミウム-166は、100%アバダントな、安定したホルミウム-165に熱中性子を中性子捕捉させることにより生成する（共鳴中性子断面積はそれぞれ61.2および67.0barns）。ホルミウム-166は、最大範囲約8.0mmおよび平均範囲約2mmの1.855MeV(51%)および1.776MeV(48%)最大エネルギー 粒子を放射することにより半減期26.83時間で減衰する。ジスプロシウム-165は、最大エネルギーがわずかに低い(1.31MeV) 粒子を放射し、ヒト膝の放射線滑膜切除術に有効であることが証明されているので、ホルミウム-166はこの適用のために十分な浸透性を持つようである。Ho-166はこの適用のために十分な浸透性を持つ。Ho-166も6.2%アバダンスの80.5Kev 線を放射するので、常套的技術により画像化できる。

## 【 0 0 1 5 】

サマリウム-153は、天然または同位元素的に豊富化されたサマリウム-152の中性子捕捉により生成され（熱および共鳴中性子断面積はそれぞれ210および3,020barns）、それぞれ0.810MeV(20%)、0.710MeV(49%)および0.640MeV(30%)最大エネルギーの 放射により減衰する（付随する範囲は最大2.3mmおよび平均距離0.8mm）。Sm-153は物理的半減期が46.27時間であり、29.8%アバダンスの高度に画像化できる103KeV 線を生じ、減衰して安

10

20

30

40

50



定なEu-153となる。

サマリウム-153およびホルミウム-166はともに化学的に適合性であり、約1日間減衰後には中性子衝突により誘導される他の有意な放射能は存在しない上記ガラス組成物に取り込むことができる。ジスプロシウム-165、イットリウム-90、レニウム-186、およびレニウム-186、ならびに他の または 放射放射性同位元素も本発明を実施するのに放射性同位元素として用いてよい。

【0016】

上記組成物内の生体分解性ホウ酸リチウムガラス物質の例には以下のものがある：

Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1.7モル%	
Li <sub>2</sub> O	24.6モル%	10
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	73.7モル%	
	100.0モル%	
Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5モル%	
Li <sub>2</sub> O	16モル%	
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5モル%	
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	66モル%	
SiO <sub>2</sub>	5モル%	
MgO	3モル%	
	100.0モル%	
Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5モル%	20
Li <sub>2</sub> O	15モル%	
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10モル%	
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	62モル%	
SiO <sub>2</sub>	5モル%	
MgO	3モル%	
	100.0モル%	
HO <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2モル%	
Li <sub>2</sub> O	15モル%	
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	15モル%	
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	60モル%	30
SiO <sub>2</sub>	5モル%	
MgO	3モル%。	
	100.0モル%	

【0017】

上記組成物内の他の放射性同位元素含有ホウ酸リチウムガラス物質も本発明を実施するのに用いてよい。

先に示したように、本発明の生体分解性希土類 - ホウ酸リチウムガラス物質は、特定のガラス組成物により決定された制御された速度で体内で腐蝕、反応、もしくは生体分解される。この生体分解は、ガラスに含まれる または 放射放射性同位元素が処置部位から漏れないように生じる。好ましくは、該ガラス物質は、ほぼあらゆる所望のサイズの微小球、好ましくは直径100マイクロメートル以下、より好ましくは直径約1～40マイクロメートルの微小球に形成される。

【0018】

注射もしくは当該分野で知られた他の適切な常套的方法により放射線療法のために処置部位に投与した後、放射性希土類元素は、該ガラス内の別の成分または体液と反応してガラス物質表面に不溶性化合物を形成し、不溶性化合物は最終的にガラス物質全体に形成され、ガラス物質上に保持されることにより処置部位からの漏出を防いでよい。図1に、ジスプロシウム-165、ホルミウム-166、またはin vivo 放射線療法に用いる本発明の他の希土類ホウ酸リチウムガラス微小球の分解もしくは腐蝕特性の簡略化モデルを示す。図1は、B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、Li<sub>2</sub>O、MgO、および程度は低いAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>およびSiO<sub>2</sub>の溶解によるガラス微小球表面

上の腐蝕もしくは反応層の存在を示す。他の部位への望ましくない移動を防ぐためにガラス物質上に形成され、保持された不溶性化合物は、例えば希土類酸化物、希土類水酸化物、または希土類ホスフェートであってよい。予想される溶解（分解）生成物、および非溶解 $\text{Dy}_2\text{O}_3$ または $\text{Ho}_2\text{O}_3$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、および $\text{SiO}_2$ を図1に示す。ガラス微小球の腐蝕または反応層内への体液からのP、K、およびNaイオンの拡散も図1に示す。腐蝕層中の非溶解酸化物は一部水和物になってよい。

#### 【0019】

以下の実験研究が示すように、37℃で11時間脱イオン水に浸漬した後の中性子活性化Dy LABガラス微小球からは測定し得る量の放射能は放射されなかった。放射性Dy LAB微小球からジスプロシウム-165が放射されないことを、非放射性微小球を用いる同様の測定により確認した。

10

本発明の希土類ホウ酸リチウムガラス物質の分解は、下記のin vitro試験中に観察された。図5に示すDy LABガラス微小球は、本発明のガラス物質のユニークな分解特性を示す。放射性成分は放射されないが、該ガラス物質は37℃のPBS溶液中で24時間以内に反応を開始した。これはDy LAB微小球上の希土類豊富化反応層の形成として図5に示され、該ガラスが体内で分解性であることを示す。

本発明のガラス物質の分解速度はガラス組成を調整することにより約 $10^{-6} \sim 10^{-10} \text{g/cm}^2/\text{min}$ に容易に制御することができる。すなわち、本発明の希土類 - ホウ酸リチウムガラスは、半減期がわずか2時間から多くとも7日間の範囲である種々の有用な放射性同位元素（

または エミッター）を安全に供給することができる。この因子は、in vivo放射線療法のための本発明ガラス物質の多能性を大きく向上させる。

20

#### 【0020】

以下に示す本発明ガラス物質のin vitro試験とin vivo試験の結果はよく一致している。反応または腐蝕層は、図5に示すものと同様にラットの健康な膝関節内に注射したガラス微小球上にも形成された（図6および7参照）。ラットの該関節内に注射されたガラス微小球と模擬体液に浸漬したものの分解特性に差は検出されなかった。

#### 【0021】

微小球の形の本発明ガラス物質は、粉末の均質な混合物（すなわちバッチ）を融解させ所望のガラス組成物を形成させることにより製造してよい。該バッチに用いる的確な化合物または生（raw）物質は、融解組成物を製造するための正しい割合で必要な酸化物を提供する限り重要ではない。本発明ガラス物質の実例的成分のモルおよび重量パーセントを下記表II～Vに示す。各生物質の純度は典型的には99.9%以上である。粉末を乾燥または湿った状態で混合して均質な混合物とした後、該混合物をプラチナまたはプラチナ/ロジウム合金るつぼに入れて電気加熱炉中で融解させてよい。該生物質は中性子照射により放射性になる不純物を含んではならない。

30

#### 【0022】

該るつぼを加熱炉から取り出し、次いで融解物をステンレススチールプレート上の筋（bar）もしくはパティ（patty）中で成形する。ガラス微小球を形成するには、該ガラスを乳鉢と乳棒で粉砕してガラス粉末を得る。次に、該粉末をプロパン/空気火炎に供給して各粒子を融解し、表面張力により球状化する。球状粒子を冷却して固体ガラス微小球とし、回収する。本発明のガラス物質は、容易にほぼあらゆる所望のサイズ、好ましくは直径約100マイクロメートル、より好ましくは直径約1～40マイクロメートルの微小球とすることができる。

40

#### 【0023】

微粒子形、例えば微小球の本発明のガラス物質は、または 放射線放射放射性同位元素、例えば、ジスプロシウム-165、ホルミウム-166、イットリウム-90、レニウム-186、レニウム-188、またはサマリウム-153を生じる有効量（その量は該ガラス物質全体に化学的に溶解し、均一に分布しているそのような元素の特定の同位体による）の中性子の照射を受けることにより活性化してよい。ガラス物質は製造後に放射性となるので、例えば微小球中で融解および製造されたすべてのガラスは好都合に非放射性物質のみを含む。

50

示したように、記載のごとく製造した本発明の放射性ガラス組成物を、病的器官、例えば悪性腫瘍および関節炎の関節の炎症を起こした滑膜をin vivo照射するために投与してよい。ガラス微小球の形のこれら新規ガラス組成物は、動脈内注射もしくは他の適切な投与方法により投与してよい。例えば関節炎の関節の放射線滑膜切除術に用いる場合は、ガラス組成物を滑液中に導入し、深さ約50～100マイクロメートルまで滑膜中に妥当に均一に分布するようにし、放射線を放射し、放射性同位元素をガラス物質内に保持して処置部位から移動するのを防ぎ、より遠い関節構造に有意な照射を伴うことなく該膜の厚さを実質的に完全に照射する。

【0024】

本発明の新規ガラス組成物は、in situ分解性の有意な利点をもたらし、処置部位から放射線が漏出する可能性を有意に低下させ、製造しやすい。そのようなガラス組成物は現在非ガラス放射線療法物質により供給されるより大きな放射線線量の使用を可能にし、比較的高価でない物質を用いることができ、単回投与により体内の実質的にあらゆる部位に供給することができる。本発明の非放射性ガラス組成物も保存期間は不定である。

【0025】

以下の実施例により本発明の実施を例示する。

実施例 1

(1) ガラスの製造

$\text{Dy}_2\text{O}_3$ 、 $\text{Ho}_2\text{O}_3$ 、 $\text{Y}_2\text{O}_3$ 、または $\text{Sm}_2\text{O}_3$ を含む表Iに記載の希土類 - ホウ酸リチウムガラスを、希土類酸化物の分析グレード粉末の均質な混合物を電気加熱炉中のプラチナもしくはプラチナ/ロジウム合金るつぼ中で融解することにより製造する。ガラスの製造に用いるすべてのバス(bath)物質は、 $\text{H}_3\text{BO}_3$ および $\text{Li}_2\text{CO}_3$ を除く酸化物であった。

【0026】

表I．生体分解性放射性医薬として用いるために検討した希土類 - ホウ酸リチウムガラスの組成物のモルパーセント

【表1】

10

20

ガラス系列	X (RE <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) * (モル%)	Y (モル%)
<b>DyLB</b>		
x Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • (100-x) LiB <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	0.8 - 3.9	
x Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • y Li <sub>2</sub> O • (100-x-y) B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1.9 - 1.3	12.8 - 59.2
<b>DyMLB</b>		
x Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • y MgO • (100-x-y) LiB <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	1.7 - 3.8	1.6 - 24.5
x Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • y MgO • (100-x-y) Li <sub>2</sub> B <sub>8</sub> O <sub>13</sub>	3.9	9.0, 3.6
<b>DyLAB</b>		
5 Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • 3 MgO • 5 SiO <sub>2</sub> • y Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • (87-y) Li <sub>2</sub> B <sub>8</sub> O <sub>13</sub>	5.0	5 - 20
<b>HoLB</b>		
0.5 Ho <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • y Li <sub>2</sub> O • (100-y) B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.5	4.7 - 41.0
<b>HoLAB</b>		
2 Ho <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • 3 MgO • 5 SiO <sub>2</sub> • y Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • (90-y) Li <sub>2</sub> B <sub>8</sub> O <sub>13</sub>	2.0	5 - 20
<b>YLAB</b>		
5 Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • 3 MgO • 5 SiO <sub>2</sub> • 10 Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • 77 Li <sub>2</sub> B <sub>8</sub> O <sub>13</sub>	5.0	--
<b>SmLAB</b>		
5 Sm <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • 3 MgO • 5 SiO <sub>2</sub> • 10 Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> • 77 Li <sub>2</sub> B <sub>8</sub> O <sub>13</sub>	5.0	--

RE = Dy、Ho、Y、またはSm。

【 0 0 2 7 】

該ガラスのほとんどは1000～1150 で融解した。Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>およびSiO<sub>2</sub>を含む該ガラスの融解温度は、1200～1300 とわずかに高かった。各融解物は、完全な融解および均質性を保証するため約30分間(RELABガラスについては1時間まで)その融解温度に保った。この期間後、融解物をアルミナ棒で一度攪拌し、ステンレススチールプレート上の筋またはパティ内で成形した。

該ガラスは特性測定のために焼き戻すかまたは球状化するために粉碎するまでデシケータ中に保存した。希土類 - ホウ酸リチウムガラスのバッチ組成を表II～Vに記載する。

【 0 0 2 8 】

表II . DyLBガラスの組成物モルおよび重量% (括弧内 w t %)

【表2】

10

20

30

40

ガラス形成*	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Li <sub>2</sub> O	Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Li <sub>2</sub> O/B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ガラス	
DyLB-1	74.37 (83.11)	24.79 (11.89)	0.84 (5.00)	0.33	H. ガラス (P)	
DyLB-2	74.04 (80.93)	24.68 (11.58)	1.28 (7.49)	0.33	H. ガラス (P)	
DyLB-3	73.68 (78.73)	24.57 (11.27)	1.75 (10.00)	0.33	H. ガラス (P)	10
DyLB-4	72.90 (74.33)	24.36 (10.66)	2.75 (15.01)	0.33	H. ガラス (P)	
DyLB-5	72.04 (69.92)	24.10 (10.04)	3.85 (20.04)	0.33	H. ガラス (P)	
DyLB-6	85.26 (84.46)	12.84 (5.46)	1.90 (10.08)	0.15	H. ガラス (P)	20
DyLB-7	81.76 (82.76)	16.62 (7.24)	1.84 (10.00)	0.20	H. ガラス (P)	
DyLB-8	78.53 (81.28)	19.67 (8.74)	1.80 (9.98)	0.25	H. ガラス (P)	
DyLB-9	70.17 (76.77)	28.12 (16.21)	1.71 (10.02)	0.40	H. ガラス (P)	30
DyLB-10	67.82 (75.43)	30.50 (14.56)	1.68 (10.01)	0.45	H. ガラス (P)	
DyLB-11	59.06 (70.00)	39.37 (20.03)	1.57 (9.97)	0.67	P. 結晶 (SQ)	
DyLB-12	49.26 (62.96)	49.28 (27.04)	1.46 (10.00)	1.00	P. 結晶 (SQ)	
DyLB-13	39.46 (54.77)	59.20 (35.27)	1.34 (9.96)	1.50	P. 結晶 (SQ)	40

(P) = スチールプレート上の形成物; (SQ) = スチールプレート間の焼き入れスプラット (縦長の平板); H = 均質 (な); S = わずか (に); P = 部分的 (に)

【 0 0 2 9 】

表III. HoLBガラスの組成物モルおよび重量% (括弧内 w t %)

【表3】

ガラス形成*	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Li <sub>2</sub> O	Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Li <sub>2</sub> O/B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ガラス
HoLB-1	94.80 (95.25)	4.70 (2.03)	0.05 (2.73)	0.05	H. ガラス (P)
HoLB-2	90.50 (93.23)	9.00 (3.98)	0.50 (2.80)	0.10	H. ガラス (P)
HoLB-3	82.90 (89.39)	16.60 (7.68)	0.50 (2.93)	0.20	H. ガラス (P)
HoLB-4	76.50 (85.87)	23.00 (11.08)	0.50 (3.05)	0.30	H. ガラス (SQ)
HoLB-5	73.70 (84.24)	25.80 (12.66)	0.50 (3.10)	0.35	S. 結晶 (SQ)
HoLB-6	71.10 (82.67)	28.40 (14.17)	0.50 (3.16)	0.40	H. ガラス (SQ)
HoLB-7	68.60 (81.11)	30.90 (15.68)	0.50 (3.21)	0.45	H. ガラス (SQ)
HoLB-8	66.30 (79.63)	33.20 (17.11)	0.50 (3.26)	0.50	M. 結晶 (SQ)
HoLB-9	58.50 (74.23)	41.00 (22.33)	0.50 (3.44)	0.70	P. 結晶 (SQ)

10

20

(P) = スチールプレート上の形成物; (SQ) = スチールプレート間の焼き入れスプラット (縦長の平板); H = 均質 (な); S = わずか (に); P = 部分的 (に)

【 0 0 3 0 】

表 IV . DyMLB ガラスの組成物モルおよび重量 % (括弧内 w t %)

【 表 4 】

30

ガラス形成*	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Li <sub>2</sub> O	Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	MgO	Li <sub>2</sub> O/B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ガラス
DyMLB-1	73.43 (77.82)	24.22 (11.17)	1.74 (10.01)	1.61 (1.00)	0.33	H. ガラス (P)
DyMLB-2	70.69 (69.02)	23.67 (9.92)	3.83 (20.04)	1.80 (1.02)	0.33	H. ガラス (P)
DyMLB-3	68.92 (67.85)	23.03 (9.73)	3.79 (19.99)	4.26 (2.43)	0.33	H. ガラス (P)
DyMLB-4	65.74 (65.63)	21.96 (9.41)	3.74 (20.01)	8.56 (4.95)	0.33	H. ガラス (P)
DyMLB-5	59.65 (61.26)	19.94 (8.79)	3.63 (19.97)	16.78 (9.98)	0.33	H. ガラス (P)
DyMLB-6	53.96 (56.91)	18.00 (8.15)	3.54 (19.98)	24.50 (14.96)	0.33	H. ガラス (P)
DyMLB-7	70.49 (68.05)	16.65 (6.90)	3.87 (20.03)	8.98 (5.02)	0.24	H. ガラス (P)
DyMLB-8	74.75 (70.84)	17.70 (7.20)	3.94 (19.98)	3.61 (1.98)	0.24	H. ガラス (P)

10

20

H = 均質 ( な ) ; (P) = スチールプレート上の形成物

【 0 0 3 1 】

表 V . RELAB ガラス の組成物モルおよび重量% ( 括弧内 w t % ) ( RE = Dy、Ho、または Sm )

【 表 5 】

ガラス	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Li <sub>2</sub> O	RE <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	MgO	SiO <sub>2</sub>	ガラス 形成*
DyLAB-5	66 (58.39)	16 (6.08)	5 (23.70)	5 (6.48)	3 (1.54)	5 (3.82)	H.ガラス (P)
DyLAB-10	62 (53.48)	15 (5.55)	5 (23.11)	10 (12.63)	3 (1.50)	5 (3.72)	H.ガラス (P)
DyLAB-15	58 (48.81)	14 (5.06)	5 (22.55)	15 (18.49)	3 (1.46)	5 (3.63)	H.ガラス (P)
DyLAB-20	54 (44.37)	13 (4.58)	5 (22.01)	20 (24.07)	3 (1.43)	5 (3.55)	H.ガラス (P)
HoLAB-5	68 (68.22)	17 (7.33)	2 (10.91)	5 (7.36)	3 (1.75)	5 (4.34)	H.ガラス (P)
HoLAB-10	64 (32.49)	16 (6.71)	2 (10.60)	10 (14.30)	3 (1.70)	5 (4.21)	H.ガラス (P)
HoLAB-15	60 (56.97)	15 (6.11)	2 (10.31)	15 (20.86)	3 (1.65)	5 (4.10)	H.ガラス (P)
HoLAB-20	56 (51.75)	14 (5.55)	2 (10.03)	20 (27.07)	3 (1.61)	5 (3.99)	H.ガラス (P)
YLAB-10	66 (58.85)	16 (6.11)	5 (15.39)	10 (13.90)	3 (1.65)	5 (4.10)	H.ガラス (P)
SmLAB-10	62 (54.30)	15 (5.64)	5 (21.94)	10 (12.83)	3 (1.52)	5 (3.78)	H.ガラス (P)

H = 均質 ( な ) ; (P) = スチールプレート上の形成物。

LiO / B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = すべてのRELABガラスについて0.24。

† ガラス I D に含まれる番号は、該ガラスのAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>モル%に相当する ( RELABガラスについてのみ ) 。

【 0 0 3 2 】

( 2 ) 特性測定

25 の該ガラスの密度を、懸濁液媒質としてケロセンを用いるArchimedes浮力法により測定した ( その密度 (25 で0.8015g/cm<sup>2</sup>) をGay-Lussac比重瓶を用いて測定した ) 。密度を測定するために、クラックおよび気泡のない各焼き戻しガラス片の乾燥および懸濁質量を分析用はかりを用いて測定した。密度の実験誤差は±0.01g/cm<sup>2</sup>と推定された。

n<sub>D</sub>屈折指数を、屈折指数が保証された液体とナトリウムD(589 nm)光のみを透過するフィルターを用いるBeckeライン法により測定した。磁器乳鉢と乳棒で粉碎した焼き戻しガラスを屈折指数測定に用いた。該屈折指数の誤差は±0.002であった。

【 0 0 3 3 】

( 3 ) 化学耐久性測定

Dy<sub>2</sub>O<sub>3</sub>またはHo<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を含む該ガラスの化学耐久性を、37 のリン酸緩衝生理食塩水 ( PBS ) 溶液に浸漬した成形 (as-cast) または焼き戻しバルクガラス試料の重量損失を測定することにより評価した。37 のPBS溶液を腐蝕媒質として使い、表VI記載のイオン含量と体液、例えば滑液の温度をシミュレートした。

【 0 0 3 4 】

表VI . RELABガラスの腐食試験に用いるリン酸緩衝生理食塩水 ( PBS ) 溶液中の無機電解質のモル含量

【 表 6 】

10

20

30

40

50



種	モル/リットル× 10 <sup>-3</sup> (mM)
Na <sup>+</sup>	153.1
K <sup>+</sup>	4.2
Cl <sup>-</sup>	139.6
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> /HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	9.6

腐蝕試験用の成形試料に、クラックまたは薄い尖った端がないDyLB、HoLB、DyMLB、DyLAB、またはHoLABガラス片を選んだ。

10

#### 【0035】

腐蝕試験用の長方形ガラス試料（プレート）を焼き戻しDyMLBおよびDyLABガラスから切り取り、SiC紙およびAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>研磨剤を用いて研磨し0.05 μm表面仕上げとした。試験前のガラスの腐蝕を避けるため切り取りおよび研磨時には非水性潤滑剤、すなわちケロセンおよび鉱油のみを用いた。試験前の該プレートをアセトンでリンスし、ガラス表面からあらゆる残留ケロセンまたは鉱油を除去した。ガラスプレート（= 10×5×2 mm）を用いて、ガラスの重量損失から分解（溶解）速度（DR、g/cm<sup>2</sup>/min）を計算した。PBS溶液に浸漬する前に、DyMLBおよびDyLABガラスプレートの表面積をそのバルク容積から推定し、すべてのガラス試料の初期重量を決定した。

20

#### 【0036】

バルクガラス試料（成形片または焼き戻しガラスプレート）を、高密度ポリエチレン（HDPE）ボトルに入れた37 °CのPBS溶液約100mLに別々に浸漬した。ガラス試料を定期的にPBS溶液から取り出し、アセトンで静かにリンスして70 °Cの空气中で少なくとも30分間乾燥した。乾燥後、反応もしくは腐蝕したガラス試料を重量測定し、さらに試験するために各PBS溶液に戻した。これらの工程を18日間まで数回繰り返した（またはDyLABおよびHoLABガラスについては各75および90日間）。

#### 【0037】

37 °CのPBS溶液に5または24時間浸漬した後にDyLBおよびDyMLBガラス試料から放出されたDy（もしあれば）の量を誘導結合形高周波プラズマ分光法（inductively coupled plasma spectroscopy（ICP））を用いて測定した。各ガラス試料のPBS溶液約10mLをデカントし、新鮮溶液で置き換えた。デカントしたPBS溶液をろ過してあらゆる微粒子を除去し、ICP分析によりDy濃度を測定した。5および24時間以内に放射性<sup>165</sup>Dyの77.8および99.9%がその非放射性娘核種である<sup>165</sup>Hoに減衰した。

30

#### 【0038】

##### （4）ガラス微小球調製物

希土類 - ホウ酸リチウムガラスからin vivoで用いるガラス微小球を製造することの実行可能性を火炎球状化技術を用いて試験した。上記表Iから各DyLB、HoLB、DyMLB、DyLAB、およびHoLABガラス組成物の少なくとも1つを用いて火炎球状化を試みた。各ガラスを磁器乳鉢および乳棒で粉碎して-45 μm（-325メッシュ）粉末を得た。火炎上方に位置した振動スパーテルから該ガラス粉末をプロパン/空気火炎中に徐々に落とすことにより各粒子を融解し、表面張力により球状物を得た。火炎を止め、球状の小滴を冷却してガラスとし、ステンレススチールシリンダーに回収した。

40

#### 【0039】

##### 結 果

##### （1）希土類 - ホウ酸リチウムガラスの形成

各希土類 - ホウ酸リチウムガラスバッチを完全に融解させ、各融解温度（1000～1300 °C）に数分間保った後に気泡を含まなくなった。ガラス融解物はすべて融解したB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>もしくはほとんどのガラスを形成するシリケート融解物より著しく液状であった。典型的ソーダ石灰シリケートガラスの「融解」温度（1450 °C）における粘性は、10～100poiseである。

50

希土類 - ホウ酸リチウムガラス融解物の低い粘性は、融解物の均質化を助け、フィニング (fining) に要する時間を減らすので有利であり、これにより揮発性の元素、例えばホウ素およびリチウムのいかなる損失も制限される。1300 で融解したDy-LAB-20融解物についてのみ観察されたわずかな発煙の除き、希土類 - ホウ酸リチウム融解物からの揮発の証拠はなかった。

DyLBおよびHoLBのほとんど、および $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{MgO}$ 、および/または $\text{SiO}_2$ を含むすべての希土類 - ホウ酸リチウムガラス(DyMLB、DyLAB、HoLAB、YLAB、およびSmLAB)は、表II~VIに示すようにスチールプレートを用いて形成すると透明ガラスを形成した。希土類 - ホウ酸リチウムガラスはいくらか線(striae)を含んでいたが、その他は均質のようであった。Yを除くすべての希土類は、着色ガラス(Hoについては橙色、およびDyもしくはSmについては黄色)を生じた。

【0040】

## (2) 密度および屈折指数

希土類 - ホウ酸リチウムガラスの密度は $2.29 \sim 2.95 \text{ g/cm}^3$ の範囲であり $\text{Re}_2\text{O}_3$ のモル%の増加に伴って直線的に増加した。

希土類 - ホウ酸リチウムガラスの屈折指数( $n_D$ )は $1.544 \sim 1.604$ の範囲であり、希土類酸化物のモル%の増加につれて増加した(これは密度の増加から予想された)。しかしながら、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ または $\text{MgO}$ の添加による屈折指数の変動は、希土類 - ホウ酸リチウムガラスの密度のそれより顕著であった。

【0041】

## (3) 希土類 - ホウ酸リチウムガラスの化学耐久性

希土類 - ホウ酸リチウムガラスの化学耐久性は、望ましくない放射線漏出ならびに該ガラスの最終的崩壊および分解(溶解)の観点から重要である。希土類 - ホウ酸リチウムガラス微小球は、有意に放射性のまま $^{165}\text{Dy}$ 、 $^{166}\text{Ho}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、または $^{153}\text{Sm}$ についてそれぞれ約1、11、20、または27日間(すなわち10半減期)希土類放射性核種を処置部位内に完全に保持することが好ましい。10半減期は、希土類 - ホウ酸リチウムガラス微小球が有害量の放射線を放射することなく完全に崩壊できるであろう放射線の99.9%が減衰する時の時間に相当する。

【0042】

### (a) Dyの放出

DyLB(1~5)またはDyMLBガラスと37 で5~24時間接触させたあらゆるPBS溶液を用いたICP分析により検出できる量のDy(0.1ppm)はみられなかった。これらの結果は各DyMLBガラスのさらに2試料を試験することにより確認された。

【0043】

### (b) 重量損失および分解速度

希土類 - ホウ酸リチウムガラスの化学耐久性は組成で劇的に変化し、一般的に希土類酸化物のモル%が増加するにつれて増加した。8日後のDyLBおよびDyMLBガラスおよび7日後のDyLABおよびHoLABガラスの重量損失と分解速度(DR)をそれぞれ表VIIおよびVIIIに示す。

全体として、HoLBおよびDyLBガラスは、最も耐久性が低い希土類 - ホウ酸リチウムガラスである。それぞれ0.84~3.9モル%の $\text{Dy}_2\text{O}_3$ を含むDyLB-1~DyLB-5ガラスはHoLBガラスより耐久性が高く、24時間以内に完全に反応しなかった。全体として、DyMLBガラスはDyLBガラスよりわずかに耐久性が高く、37 のPBS溶液中に8日間浸漬した後の重量損失は1.0~13.7%であった(表VII参照)。

【0044】

表VII. DyLB、DyALB、およびDyMLBガラスの%重量損失および分解速度(比較のため $\text{Dy}_2\text{O}_3$ 、および $\text{Al}_2\text{O}_3$ または $\text{MgO}$ のモル%を含む)

【表7】

10

20

30

40

ガラス	モル % Dy <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	モル % Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> または MgO	%重量損失 ±0.2%*	DR <sub>±2</sub> 3×10 <sup>-8</sup> (g/cm <sup>2</sup> /min.)*	
DyLB-1	0.84	0	24.5	- nm-	
DyLB-2	1.28	0	21.8	- nm-	
DyLB-3	1.75	0	14.3	- nm-	10
DyLB-4	2.75	0	7.9	- nm-	
DyLB-5	3.85	0	2.5	- nm-	
DyMLB-1	1.77	1.61	7.9	- nm-	
DyMLB-2	3.83	1.80	3.3	- nm-	20
DyMLB-3	3.79	4.26	5.4	- nm-	
DyMLB-4	3.74	8.56	8.1	89	
DyMLB-5	3.63	16.78	4.4	63	
DyMLB-6	3.54	24.50	4.8	90	
DyMLB-7	3.87	8.98	1.0	20	30
DyMLB-8	3.94	3.61	2.4	73	

37 のPBS溶液中で約8日間(200時間)後  
(-nm-) 測定せず

【 0 0 4 5 】

表VIII . DyALBおよびHoLABガラスの%重量損失および分解速度(比較のためRE<sub>2</sub>O<sub>3</sub>およびAl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>のモル%を含む)

【表 8】

ガラス	モル % RE <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	モル % Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	%重量損失 ±0.005%*	DR±0.1×10 <sup>-8</sup> (g/cm <sup>2</sup> /min.) *
DyLAB-5	5.0	5	2.740	173.3
DyLAB-10	5.0	10	0.040	2.7
DyLAB-15	5.0	15	0.003	0.1 <sup>s</sup>
DyLAB-20	5.0	20	(nd)	(nd)
HoLAB-10	2.0	10	4.866	461.0
HoLAB-15	2.0	15	0.822	21.2
HoLAB-20	2.0	20	(nd)	(nd)
YLAB-10	5	10	-nm-	- nm-
SmLAB-10	5	10	-nm-	- nm-

† RE = Dy、Ho、Y、またはSm

(-nm-) 測定せず。

37 のPBS溶液に約7日間後

§ 測定した重量損失は理論実験誤差内であった。

(nd) 検出し得る重量損失なし。

(不確定度 ±0.05mg)

【0046】

DyMLBガラスのDR(表VIIに記載)は、すべてのガラスについて同じオーダーの等級(10<sup>-7</sup>g/cm<sup>2</sup> min.)であったが、重量損失パーセント同様に幾分組成の差に不一致があった。

DyLABガラスは、DyLBまたはDyMLBガラスよりはるかに化学耐久性が高かったが、このことは、DyLABガラスはDy<sub>2</sub>O<sub>3</sub>含有率(5モル%)が最も高く、SiO<sub>2</sub>、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、およびMgOを含んでいたため驚くことではなかった。HoLABガラスはDyLABガラスより希土類(Ho<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、2モル%)の含有率が低いため、化学耐久性も低かった。37 のPBS溶液中でほとんどまたは全く重量損失がなかったDyLAB-15、DyLAB-20、およびHoLAB-20ガラスは、明らかに最も分解性が低い希土類 - ホウ酸リチウムガラスである。

【0047】

(4) 希土類 - ホウ酸リチウムガラス微小球の成形

固体ガラス微小球(直径1~40 μm)は、DyLABおよびHoLABガラス、ならびにDyLB-3、DyLB-8、DyMLB-6、DyMLB-8、およびHoLB-5ガラスすべてからうまく製造された。DyLAB-5ガラスから製造した微小球は、火炎球状化により製造したすべての希土類 - ホウ酸リチウム微小球の代表的均一性と平滑な表面を示した。希土類 - ホウ酸リチウムガラス微小球の小分画は、放射線療法のための微小球の使用に何ら不利な作用をもたない1またはそれ以上の小気泡を含んでいた。

【0048】

10

20

30

40

50

## 実施例 2

## (1) ガラスの製造

下記表IXに記載のジスプロシウムおよびホルミウムガラス各50gを、電気加熱炉中のプラチナもしくはプラチナ/ロジウム合金るつぼ中で高純度粉末の均質混合物（すなわち、 $\text{Dy}_2\text{O}_3$ 、 $\text{H}_3\text{BO}_3$ 、 $\text{Li}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{SiO}_2$ 、およびMgo）を融解することにより製造した。

【0049】

表IX. in vivo放射線療法について検討したDyLABおよびHoLABガラスの組成モル%

【表9】

ガラス*	$\text{RE}_2\text{O}_3$ **	$\text{Li}_2\text{O}$	$\text{Al}_2\text{O}_3$	$\text{B}_2\text{O}_3$	$\text{SiO}_2$	Mgo
DyLAB-5	5 (23.7)	16	5	66	5	3
DyLAB-10	5 (23.1)	15	10	62	5	3
DyLAB-15	5 (22.6)	14	15	58	5	3
DyLAB-20	5 (22.0)	13	20	54	5	3
HoLAB-10	2 (10.6)	16	10	64	5	3
HoLAB-15	2 (10.3)	15	15	60	5	3
HoLAB-20	2 (10.0)	14	20	56	5	3

各ガラスID中の番号は該ガラス中の $\text{Al}_2\text{O}_3$ モル%に一致する。

$\text{Dy}_2\text{O}_3$  (DyLAB) または  $\text{Ho}_2\text{O}_3$  (HoLAB)。

括弧内は重量%。

【0050】

該ガラスを製造するのに用いるすべてのバッチ物質は、 $\text{H}_3\text{BO}_3$ および $\text{Li}_2\text{CO}_3$ を除きすべて酸化物であった。1200~1300 で30分間以内に各バッチは完全に融解し、ほとんど泡がなかった。融解物の粘性はソーダ石灰ガラス（約1500 で10~100Poise）よりはるかに低かった。アルミナ棒で攪拌する前の約1時間、各融解物を融解温度に保ち、次いでステンレススチールプレートの筋またはパティ中で成形した。各ジスプロシウムガラスの部分を500 の空気中で30分間焼き戻した。焼き戻したジスプロシウムガラスを交差偏光を通してみることにによりあらゆる残存するひずみについて検査した。

【0051】

## (2) ガラス微小球の形成

ガラス微小球を形成するには、該ガラスを磁器乳鉢および乳棒で粉碎し、粒子をふるいにかけて-45  $\mu\text{m}$  (-325メッシュ) ガラス粉末を得た。次に、ガラス粉末をプロパン/空気火炎に入れて各粒子を融解し、表面張力により球状化させた。火炎を外し、球状粒子を冷却して固体ガラス微小球とし、大ステンレススチールシリンダー（容器）中に回収した。上記表IXに記載の各ガラスから微小球を製造した。球状化後、ガラス微小球を乾燥し、サイズ範囲が直径+38、-38/+32、-32/+25、-25/+20、および-20  $\mu\text{m}$ のふるいにかけて、次いでデシケーター中に保存した。

【0052】

## (3) 化学耐久性の測定

## (A) 重量損失

バルクジスプロシウムおよびホルミウムガラスの腐蝕を試験するため、長方形試料（プレート）を焼き戻しジスプロシウムガラスから切り取り、各ホルミウムガラスの成形片を選択した。ジスプロシウムガラスプレートをSiC紙および $\text{Al}_2\text{O}_3$ 研磨剤を用いて研磨し0.05  $\mu\text{m}$ に仕上げた。試験前の該ガラスの腐蝕の可能性を最小限にするため切断および研磨時

には非水性潤滑剤のみを用いた。試料をアセトンで洗浄することによりガラス表面から潤滑剤を除去した。バルクジスプロシウムおよびホルミウムガラス試料の重量および表面積を腐食試験前に測定した。ホルミウムガラス試料は長方形ではなかったため、その表面積は推定値のみであった。

バルクジスプロシウムおよびホルミウムガラス試料を、高密度ポリエチレン瓶中で、37 のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)溶液(pH 7.4)を用いて別々に腐蝕した。pHおよび無機イオン含有量が体液と非常に近いことからPBS溶液(Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.)を用いた。各ガラス試料のガラス表面積/溶液容積(SA/V)比は約 $0.1\text{cm}^{-1}$ であった。定期的にガラス試料をPBS溶液から取り出し、短時間アセトンに潜らせてあらゆる残留PBSを除去し、70 の空気中で30分間乾燥した。次に、ガラス試料の重量を測定し、さらに試験する

10

【0053】

#### (B) 溶液分析

誘導結合形高周波プラズマ分光法(ICP)または浸出放射性 $^{165}\text{Dy}$ のシンチレーションカウンティングを別の2実験で用い、腐蝕時に上記DyLABガラス微小球から溶解した $\text{Dy}^{3+}$ 量(もしあれば)を定量した。ICP分析のために、非放射性DyLAB-5、DyLAB-10、DyLAB-15、またはDyLAB-20ガラス微小球(平均直径 $28 \pm 4\text{ }\mu\text{m}$ )約70mgを、37 で5~24時間PBS溶液30mL中で腐蝕させた(推定SA/V約 $1.8\text{cm}^{-1}$ )。ある例では、DyLAB-10ガラス微小球と23日間接触させたPBS溶液をICPを用いて分析した。5または24時間(または23日間)沈めた(submersion)後、ガラス微小球をPBS溶液から減圧ろ過し、走査電子顕微鏡(SEM)で試験した。各PBS溶液をICPで分析し、溶液中のDyおよび他のガラス成分、すなわちB、Al、Si、およびMgの量を測定した。用いたICP装置はDy、B、Al、Si、およびMgの検出下限が0.1ppmであった。

20

中性子活性化DyLAB-10またはDyLAB-20ガラス微小球を37 で浸漬した脱イオン(DI)  $\text{H}_2\text{O}$ の放射能(推定SA/V約 $\sim\text{cm}^{-1}$ )を測定し、溶液中の放射性 $^{165}\text{Dy}$ 量を決定した。約3時間毎に、各試験溶液の1/2を取り出し、等量の新鮮DI  $\text{H}_2\text{O}$ と交換した。デカントした試験溶液をろ過してあらゆるガラス微小球を除去し、次いで $^{165}\text{Dy}$ の94KeV 放射をカウントすることにより分析を行った。DyLABガラス微小球の放射能もコントロールとして測定した。

【0054】

30

#### (C) 表面分析

電子分散分光法(Electron dispersion spectroscopy(EDS))およびx線光電子分光法(XPS)を用いて、作製した腐蝕DyLABガラスプレートの表面組成を測定した。作製した(as-made)ガラスに比べてDyLABガラスの腐蝕表面のDy濃度が最も興味深かった。重量損失測定用に腐蝕した同じDyLAB-5ガラスプレートを用いてEDS分析を行った。XPS分析のために、別のセットのDyLAB-10ガラスプレートを37 のPBS溶液中で0、5、24、または336時間(2週間)腐蝕した。

【0055】

#### (D) ガラス微小球のin vivo試験

ガラス微小球のin vivo化学耐久性および生物学的適合性の予備的検討を、ラットの健康膝関節(膝)内に直接非放射性DyLAB-10ガラス微小球を注射することにより行った。注射前に、DyLAB-10ガラス微小球(直径 $20 \sim 25\text{ }\mu\text{m}$ )を75wt.%グリセロール-生理食塩水溶液(球体 $0.04\text{mg}/\mu\text{L}$ )に懸濁した。注射するためにガラス微小球が懸濁したままとなるようにグリセロールを用いて液状担体の粘性を増加させた。上記懸濁液50および $100\text{ }\mu\text{L}$ 、すなわち、DyLAB-10ガラス微小球2および4mg(およそ球体50,000個/mg)をそれぞれ左および右膝関節内に注射した。

40

ガラス微小球注射の2週間後に動物を屠殺し、各膝関節から薄い組織切片を作製した。組織切片を作製するため、ラットから関節を取り出して脱水し、ポリメチルエタクリレートで固定した。矢状面に沿って固定関節から薄い切片を切り出し、SiC紙および $\text{Al}_2\text{O}_3$ 研磨剤を用いて研磨した。研磨した切片を光学顕微鏡で試験することによりDyLAB-10ガラス微

50

小球の物理的状態、周囲滑膜嚢 (synovial) 組織、および組織壊死または他の不利な反応のあらゆる証拠について検討した。

【 0 0 5 6 】

結 果

(1) 希土類ガラスの形成

ジスプロシウムおよびホルミウム融解物すべてを冷却し、気泡および非融解バッチ物質を含まない透明ガラスを得た。ジスプロシウムおよびホルミウムガラスはそれぞれ黄色または橙色であり、いくらか筋を含んでいた他は外見上均質であった。ジスプロシウムガラス中に残るひずみは、該ガラスを空气中、500 で30分間焼き戻すことにより適切に除去された。

10

微小球はジスプロシウムおよびホルミウムガラスのそれぞれからうまく生成され、すべてその形成品質および外観ともに同様であった。図 2 の代表的顕微鏡写真は、火炎球状化により作製したガラス微小球の均質性および平滑な表面のきめを示す。図 2 では見えないが、ガラス微小球の小分画は 1 またはそれ以上の気泡を含んでいた。

【 0 0 5 7 】

(2) ジスプロシウムおよびホルミウムガラスの溶解速度

37 のPBS溶液に 1、7、または75日間 (ホルミウムガラスについては90日間) 浸漬した後のバルクジスプロシウム ( $\text{Dy}_2\text{O}_3$  5モル%) およびホルミウム ( $\text{Ho}_2\text{O}_3$  2モル%) ガラス試料の表面積当たりの累積重量損失パーセント (%WL/cm<sup>2</sup>) を下記表 X に示す。

【 0 0 5 8 】

20

表 X . 37 のPBS溶液中で腐蝕させたDyLABおよびHoLABガラスにおける表面積当たりの重量損失パーセント (SA/V=0.1cm<sup>-1</sup>)

【表 1 0】

ガラス ID	%WL/cm <sup>2</sup> ±0.001		
	24h	7d	75d
DyLAB-5	0.035	0.258	1.163
DyLAB-10	0.007	0.009	0.166
DyLAB-15	**	0.001†	**
DyLAB-20	**	**	**
	24h <sup>§</sup>	7d <sup>§</sup>	90d <sup>§</sup>
HoLAB-10	**	4.443	33.532
HoLAB-15	**	0.204	2.200
HoLAB-20	**	**	0.189

30

40

- 検出できる重量損失なし (不確実度 ± 0.05mg)

† - 測定した重量損失は理論的実験誤差内。

§ - 推定表面積から計算。

50

## 【 0 0 5 9 】

重量損失の結果は、該ガラスの化学耐久性が有意に変化し、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ の増加に伴って増加することを示す(5～20モル%)。例えば、DyLAB-5およびDyLAB-10ガラスプレート(それぞれ $\text{Al}_2\text{O}_3$  5および10モル%)は、75日後の総重量損失がそれぞれ1.16および0.17%/cm<sup>2</sup>であったが、DyLAB-15およびDyLAB-20ガラスプレート(それぞれ $\text{Al}_2\text{O}_3$  15および20モル%)では測定できる重量損失はほとんどまたは全くなかった。同様に、90日後のHoLABガラスプレートの重量損失は $\text{Al}_2\text{O}_3$ 含有率が10モル%から20モル%に増加するにつれて33.53%/cm<sup>2</sup>から0.19%/cm<sup>2</sup>に減少した。

DyLABガラスは、等モル%の $\text{Al}_2\text{O}_3$ を含むHoLABガラスより明らかに化学耐久性が高く、これは特定の希土類酸化物より量の違い( $\text{Dy}_2\text{O}_3$ または $\text{Ho}_2\text{O}_3$ 、それぞれ5または2モル%)に起因する。RELABガラス微小球の中性子活性化時間および得られる比活性を標準化するため、 $\text{Dy}_2\text{O}_3$ または $\text{Ho}_2\text{O}_3$ のモル%を各RELABガラス系列、DyLABまたはHoLAB内で一定に保った。DyLABおよびHoLABガラスの化学耐久性を中性子活性化時間に影響を及ぼさない $\text{Al}_2\text{O}_3$ 含有率を調整することにより調節した。

## 【 0 0 6 0 】

(3) DyLABガラス微小球からのジスプロシウム放出

37 の脱イオン水に11時間まで浸漬した中性子活性化DyLAB-10またはDyLAB-20ガラス微小球からは測定し得る量の放射能は放射されなかった(検出限界、nCiより下)(すなわち、<sup>165</sup>Dyについては放射線の96.4%が減衰する4.8半減期)。脱イオン水中にいかなる検出し得る放射線もないことは、処置部位の外側への放射線の放射がないことの重要な証拠であり、in vivoでDyLABガラス微小球を用いる安全性を裏付ける。さらに、これらの結果は、中性子活性化がDyLABガラス微小球の化学耐久性に不利な影響を及ぼさないことを証明する。放射性DyLABガラス微小球からのDyの放出がないことが非放射性微小球を用いる同様の測定により確認された。

37 でDyLABガラス微小球と接触させたPBS溶液のICP分析は、該ガラスの重量損失がDyの溶解ではなく非活性化(activatable)ガラスの溶解によることを示す。DyLAB-5、DyLAB-10、DyLAB-15、またはDyLAB-20ガラス微小球と37 で24時間まで接触させたPBS溶液のICP分析により測定しうる量のDy(>0.1 ppm)は検出されなかった。このことは、24時間で<sup>165</sup>Dyの99.9%が減衰してその非放射性娘同位元素である<sup>165</sup>Hoとなるので重要である。換言すれば、検出し得る量の放射性<sup>165</sup>Dyは最初の24時間には放射されないであろう。同様に、DyLAB-10ガラス微小球を23日間入れたPBS溶液中にはジスプロシウムは検出されなかった。

## 【 0 0 6 1 】

いかなるDyもDyLABガラス微小球から溶解したという証拠はないが、検出し得る量のB、Al、Si、およびMgが各DyLABガラスの微小球から溶解した。DyLABガラス微小球から溶解した特定のガラス成分の量は、該ガラス中の $\text{Al}_2\text{O}_3$ のモル%が増加するにつれて減少した。すなわち、DyLABガラス微小球の全体的腐蝕抵抗性は $\text{Al}_2\text{O}_3$ 含有率の増加につれて増加し、これはバルクDyLABガラスプレートについても真実であった(表X参照)。

示されたように、RELABガラスは均一に溶解せず、<sup>166</sup>Ho、<sup>90</sup>Y、または<sup>153</sup>Smを含む放射性希土類はいずれもRELABガラス微小球から放出されるとは预期されないであろう。希土類放射性核種がガラス中に保持されるRELABガラス微小球の均質でない溶解は、特に半減期の長い<sup>166</sup>Ho、<sup>90</sup>Y、または<sup>153</sup>Smを含むガラスについては、in vivo放射線治療の安全性に関して明らかに好都合である。

## 【 0 0 6 2 】

## (4) Dyが豊富な反応層の形成

37 のPBSに浸漬したDyLABガラスプレートおよび微小球表面におけるDyが豊富な反応層の形成を種々の技術を用いて証明した。

## (A) SEMおよび光学顕微鏡

SEMおよび光学顕微鏡は、PBS溶液に浸漬したDyLAB-5およびDyLAB-10ガラスの微小球およびプレート上の両方に目に見える反応層が形成されたことを示す。37 のPBS中に24時

10

20

30

40

50



間後のDyLAB-5およびDyLAB-10ガラス微小球のSEM顕微鏡写真（図3(a)および3(b)）は、該微小球表面からの層の部分的分離とクラッキングを示す。球体が乾燥するとDyLABガラス微小球表面にクラックが現れ、これは脱水の特徴である毛細管圧勾配と収縮を示唆する。このことは、DyLAB-5またはDyLAB-10ガラスの腐蝕表面が、おそらく腐蝕から生じるより開放性の構造と多孔性によりPBS溶液浸透性であり、出発ガラスより機械的に弱かったことを示す。

【0063】

(B) EDS分析

クラックはDyLAB-5およびDyLAB-10ガラスプレート表面にもみられた（図4(a)および(b)に示す）。図4aは、DyLAB-5ガラスプレート上の腐蝕層の分画が37のPBSに11日間浸漬したガラスから分離したことも示す。該溶液のICP分析から、EDSにより決定されたAl + Siに対するDyの原子比(Dy/Al+Si)が、DyLAB-5ガラスから分離した腐蝕層において作製したDyLAB-5ガラスより3.3倍大きかったことは驚くことではない。DyLABガラスから浸出したDyの濃度は他のガラス成分がPBS溶液または脱イオン水に溶解するので増加すると予想された。EDS分析は、DyLABガラスの1成分であるMgがDyLAB-5ガラス上の腐蝕層にないことも証明した。

【0064】

(C) XPS分析

ガラスのXPS分析の表面解像度は、EDSの約1 マイクロメートルに比して10~20であり、イオンスパッターミリング（ion sputter milling）と組み合わせて組成的深度（compositional depth）プロフィールを得ることができる。XPSスペクトル中のDyによって生じたピークのサイズの増加（示さず）は、DyLAB-10ガラス中のDy濃度が腐蝕の進行につれて増加したことを示す。BおよびAlのXPSピークのサイズに基づいて、5または24時間浸漬したDyLAB-10ガラス中のBおよびAlの濃度は、それぞれ1000および80の深さまで低くなるようである。2週のDyLAB-10ガラス試料中のBおよびAlのXPSピークは作製したDyLAB-10ガラスプレートのそれとほぼ酷似している。DyLAB-10ガラスのDy濃度は、Dyがガラスから溶解していれば減少するが、腐蝕2週間後でも同じままか、または増加するようである。

XPS分析は、PBS溶液由来のリンイオンが5、24、または336時間浸漬後のDyLAB-10ガラス表面に存在したことも証明した。5または24時間浸漬した試料のXPSスペクトルは、リン濃度が深度につれて減少するが、溶解時間につれて増加することを示す。この濃度勾配は、リンが、表面に単純に沈着するよりおそらく非溶解ガラス組成物と反応し、腐蝕層中に拡散したことを示唆する。

【0065】

(D) リアルタイムビデオ顕微鏡法(RTVM)

DyLABガラス微小球の反応は、リアルタイムビデオ顕微鏡法(RTVM)により最も鮮明に示される。RTVMは、DyLABガラス微小球がPBS溶液中で分解し始める時に該微小球のサイズが減少しないことを明瞭に示している。図5の、22のPBS溶液中のDyLAB-10ガラス微小球の日付順RTVM画像は(推定 $SA/V < 0.1 \text{ cm}^{-1}$ )、該微小球の外部表面で始まり、時間の増加につれて内部に成長する層の成長を示す。この「シェル」は、DyLAB-5およびDyLAB-10ガラス微小球でそれぞれ約5および26時間後に最初に認められ、反応層が該ガラス上に形成されたことの視覚的証拠である。図5の画像は、DyLAB-10ガラス微小球の外径（反応層/溶液インターフェイス）がほぼ一定のままであり、該ガラス/腐蝕層インターフェイスが各球形の中心に向かって移動するにつれて反応層が厚くなることを示す。これにより、DyLABガラス微小球内に非反応ガラスから成るとされる収縮した球形「コア」が出現した。DyLABガラス微小球の外径が変化しなかったという事実は、腐蝕層が再沈着化合物よりほぼ非溶解ガラス成分からなることをさらに示す。

【0066】

(5) DyLABガラス微小球のin vivo腐蝕

腐蝕層は、ラットの健康な膝関節（膝）内に注射した非放射性DyLAB-10ガラス微小球（平均直径、23  $\mu\text{m}$ ）表面にも形成された。滑膜中に埋め込んだDyLAB-10ガラス微小球の顕

微鏡写真（図6(a)および(b)、注射後2週間）は、22または37のPBS溶液中に浸漬したDyLAB-5またはDyLAB-10ガラス微小球上にみられた腐蝕層の外観と同様な腐蝕層の証拠を示す。同様に、膝関節中で2週間にわたりラットに注射したDyLAB-10ガラス微小球のサイズに著しい減少はなかった。滑膜の外側に微小球はみられなかった（図6(A)参照）。DyLAB-10ガラス微小球2または4mgを注射した膝関節に認識できる差はなかった。

これらの結果は、模擬身体条件における腐蝕試験がin vivo使用時におけるReLABガラス微小球の挙動を代表することを示す。ラットに注射したDyLAB-10ガラス微小球の表面の腐蝕層が脱イオン水またはPBS溶液に浸漬したDyLAB-5またはDyLAB-10ガラス微小球の表面に形成されたものに比べ組成に明らかな差があったと考える理由はほとんどない。すなわち、滑膜中に埋め込んだDyLABガラス微小球に形成される腐蝕層では、球体を注射後少なくとも2週間（その時点ですべての微小球が非放射性である）は出発ガラスからのDyがすべてでなくともほとんど保持されていると予期されよう。このことは、放射線滑膜切除術時にDyLABまたはHoLABガラス微小球由来の注射した放射能がガラス微粒子または溶解した $^{16}\text{Dy}$ または $^{166}\text{Ho}$ の形でヒトの関節の外側に漏出しないことを示唆する。

【0067】

注射したDyLAB-10ガラス微小球（球体約100,000または200,000個/関節）が滑液囊の外側にはみられなかった事実は同じく重要である。すべてのDyLAB-10ガラス微小球は滑膜中に埋め込まれているようであった。これは、滑膜の内側に位置するときReLABガラス微小球はより均一な線量の治療的放射線を供給することができるので重要な所見である。

ラットは、ガラス微小球注射直後に正常な活動を再開し、該微小球が膝関節中にあった2週間、如何なる否定的な反応も示さなかった。図6(a)に示すように、RELABガラスのin vivo使用の5つの基準の1つである関節組織の壊死または関節軟骨に対する物理的損傷の証拠はなかった。異物反応が観察され、DyLAB-10ガラス微小球はマクロファージ（食細胞）に飲み込まれ、これは微小球周囲の楕円形のハロー（光輪）として見られた。マクロファージは、図6(a)および(b)で見ることができるが図7のDyLAB-10ガラス微小球周囲に最も明確に示されている。ラットにみられた異物反応が関節に何らかの害を与えたという証拠はなく、異物反応はもはや放射性でないガラス微小球を身体から除去することができる方法であると考えられるのでマクロファージがRELABガラス微小球を飲み込むことは有益かも知れない。

上記のことから、本発明の種々の目的が達成され、他の有利な結果が達成されたことがわかるであろう。

本発明の範囲を離れることなく上記組成物および方法を種々に変化させることができるであろうから、本明細書中に含まれるか、添付の図面に示したすべての事項は例示であって限定のためのものではないと解釈すべきである。

【図面の簡単な説明】

【図1】 非定形分解の結果として希土類 - ホウ酸リチウムガラス微小球の表面に腐蝕（反応）層を形成することを示す模式図である。

【図2】 火炎球状化により作製したジスプロシウム - アルミノホウ酸 - リチウム (DyLAB) ガラス微小球の代表的SEM顕微鏡写真である。

【図3】 37のPBS溶液（pH7.4）に24時間浸漬した後の(A) DyLAB-5、(B) DyLAB-10、(C) DyLAB-15、および(D) DyLAB-20ガラス微小球の代表的SEM顕微鏡写真である。

【図4】 37のPBS溶液（pH7.4）に11日間浸漬した後の(A) DyLAB-5、(B) DyLAB-10、(C) DyLAB-15、および(D) DyLAB-20ガラスプレートの代表的顕微鏡写真（200×）である。

【図5】 22のPBS溶液（pH7.4）に上左端に示す時間（時間）浸漬した後のDyLAB-20ガラス微小球の日付順のビデオ画像（200×）である。

【図6】 ラットの健康な膝関節内に注射して2週間後の滑膜中に埋め込まれたDyLAB-10ガラス微小球（直径20 - 25 μm）の顕微鏡写真である（（A）120Xおよび（B）480X）。

10

20

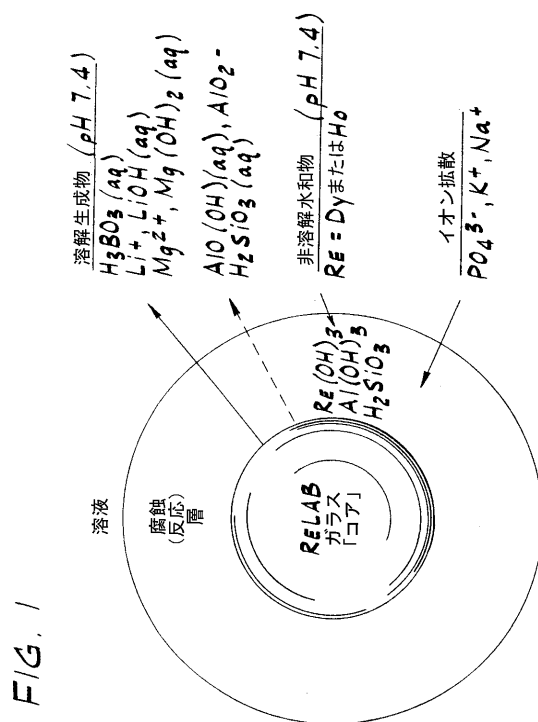
30

40

50

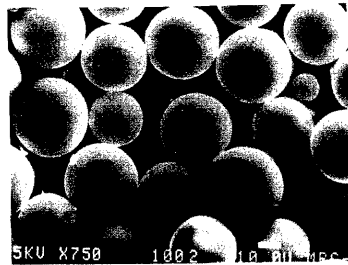
【図 7】 ラットの健康な膝関節内に注射して 2 週間後の ( 2 ) マクロファージ ( 楕円形 ) に囲まれた DyLAB-10 ガラス 微小球 の顕微鏡写真である ( 4 8 0 X )。

【図 1】



【図 2】

FIG. 2



【図 3】

FIG. 3A

FIG. 3B

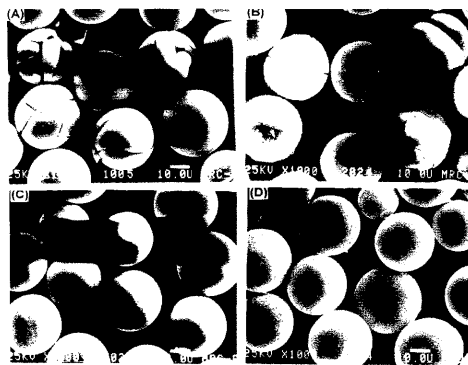
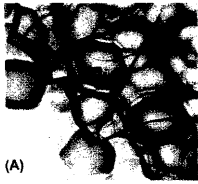


FIG. 3C

FIG. 3D

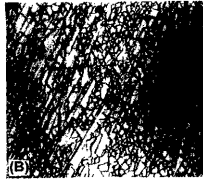
【図 4】

FIG. 4A

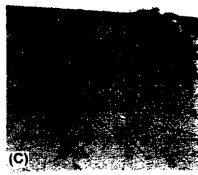


(A)

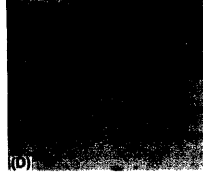
FIG. 4B



(B)



(C)



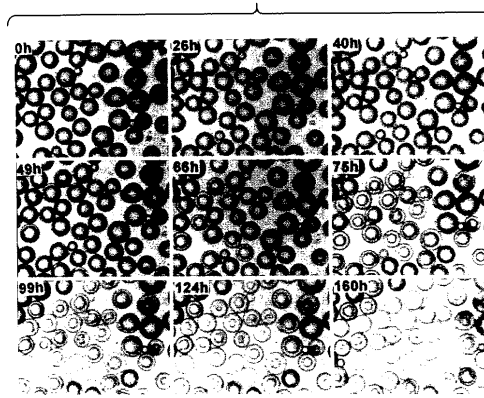
(D)

FIG. 4C

FIG. 4D

【図 5】

FIG. 5



【図 6】

FIG. 6A

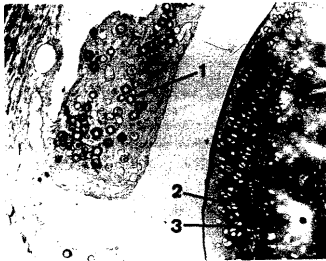
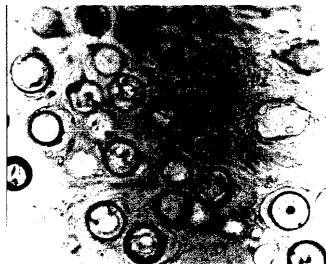
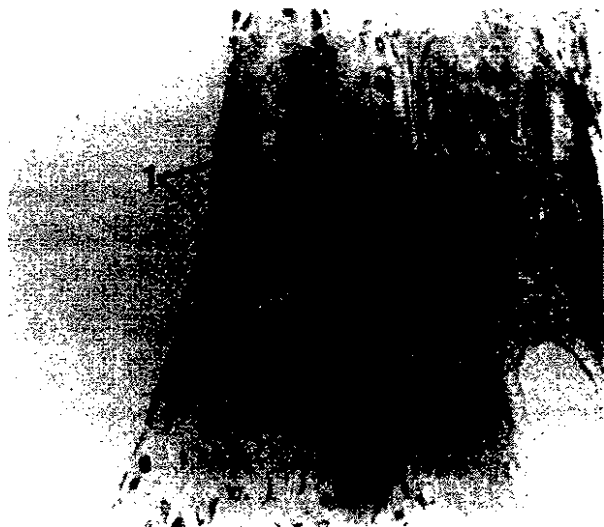


FIG. 6B



【図 7】

FIG. 7



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 3 C 3/15 (2006.01) C 0 3 C 3/15

(72)発明者 デルバート・イー・デイ  
アメリカ合衆国 6 5 2 1 1 ミズーリ州コロンビア、ユニバーシティ・ホール 3 1 6、ザ・キュレー  
ターズ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミズーリ

(72)発明者 ジェイムズ・イー・ホワイ  
アメリカ合衆国 6 5 2 1 1 ミズーリ州コロンビア、ユニバーシティ・ホール 3 1 6、ザ・キュレー  
ターズ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミズーリ

審査官 大工原 大二

(56)参考文献 米国特許第 0 4 8 8 9 7 0 7 ( U S , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C03C 1/00-14/00

A61K 38/00-38/21

A61K 41/00-45/08

A61K 48/00