(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2004-131467
(P2004-131467A)
(43)公開日　平成16年4月30日(2004.4.30)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
A61K 51/00	A61K 49/02	C	4C084
A61K 31/409	A61K 31/409		4C085
A61K 31/555	A61K 31/555		4C086
A61P 9/10	A61P 9/10	101	
	A61K 43/00		

審査請求 有　請求項の数 25　OL　外国語出願　（全 25 頁）

(21)出願番号　特願2003-178699(P2003-178699)
(22)出願日　平成15年6月23日(2003.6.23)
(31)優先権主張番号　10/176558
(32)優先日　平成14年6月21日(2002.6.21)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　10/215881
(32)優先日　平成14年8月8日(2002.8.8)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　500161801
エドウィン　エル　アデアー
アメリカ合衆国　コロラド　キャッスル　パインズ　ヴィレッジ　パラゴン　ウェイ　３１７
(74)代理人　100061815
弁理士　矢野　敏雄
(74)代理人　100094798
弁理士　山崎　利臣
(74)代理人　100099483
弁理士　久野　琢也
(74)代理人　100114890
弁理士　アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

最終頁に続く

(54)【発明の名称】動脈硬化症のスクリーニングおよび治療の方法

(57)【要約】
【課題】動脈硬化性異常のための改善された診断法、視覚化法および治療法を提供する。
【解決手段】以下の工程：錯化合物を患者に投与し、感光性成分を含む第１の部分と、放射性標識物を含む第２の部分とを含有する化合物を細胞摂取させること；患者内の標的細胞が感光性化合物に対して親和性を示したか否かを決定するために患者の断層撮影を実施し、それによりプラーク形成の存在を示すこと；および選択的な電離放射線照射となる、化合物の第２の部分による放射線療法を実施するを有する動脈硬化症のスクリーニングおよび治療の方法。
【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
動脈硬化症をスクリーニングおよび治療する方法において、該方法が以下の工程：
錯化合物を患者に投与し、感光性成分を含む第１の部分と、放射性標識物を含む第２の部分とを含有する化合物を細胞摂取させること；
患者内の標的細胞が感光性化合物に対して親和性を示したか否かを決定するために患者の断層撮影を実施し、それによりプラーク形成の存在を示すこと；および
選択的な電離放射線照射線量を生じる、化合物の第２の部分による放射線療法を実施するを有することを特徴とする、動脈硬化症のスクリーニングおよび治療の方法。
【請求項２】
化合物の第１の部分を、５－ＡＬＡ、プロトポルフィリンＩＸ、ＴＣＰＰ、ヘマトポルフィリン誘導体、フォトフリン、ウロポルフィリン、コプロポルフィリン、ＴＰＰＳおよびＴＭＰＰからなる群から選択し；かつ
化合物の第２の部分を、上記の第１の部分と錯化されていてよい銅の放射性同位体からなる群から選択する、請求項１記載の方法。
【請求項３】
銅の放射性同位体が^{67}Ｃｕである、請求項１記載の方法。
【請求項４】
放射性標識物の型を選択し、疾病の治療のために最適な放射線療法の型に適合させる工程をさらに含む、請求項１記載の方法。
【請求項５】
さらに以下の工程：
さらなる放射性治療を達成するために錯化合物を再度患者に投与し；かつ
治療結果を考察するために断層撮影を実施すること
を含む、請求項１記載の方法。
【請求項６】
さらに以下の工程：
錯化合物を投与し、その際、所望の量の放射線を照射するために第２の部分を選択的に投与すること
を含む、請求項１記載の方法。
【請求項７】
効果的な治療を提供するために第２の部分の型および投与量を調節する工程をさらに含む、請求項６記載の方法。
【請求項８】
動脈硬化症の視覚化、診断または治療のための放射性医薬品配合物において、放射線放出金属を錯化させるポルフィリンと製薬的賦形剤とを含んでいることを特徴とする、動脈硬化症の視覚化、診断または治療のための放射性医薬品配合物。
【請求項９】
ポルフィリンが、プロトポルフィリンＩＸおよびその誘導体；ポルフィン；オクタエチルポルフィン；ヘマトポルフィリンＩＸおよびその誘導体；エチオポルフィリン；エチオポルフィリンＩ；メソ－テトラフェニルポルフィンおよびその誘導体；コプロポルフィリンＩ；コプロポルフィリンＩＩＩ；ジューテロポルフィリンＩＸ；メソポルフィリンＩＸ；テトラトシレート；ウロポルフィリンＩ；およびイソ－ヘマトポルフィリンＩＸからなる群から選択されている、請求項８記載の放射性医薬品配合物。
【請求項１０】
放射線放出金属が、銀、アルミニウム、カドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、ガドリニウム、インジウム、ルテチウム、マグネシウム、マンガン、ニッケル、パラジウム、白金、ロジウム、ルテニウム、スカンジウム、ケイ素、錫、酸化チタン、酸化バナジウム、イッテルビウムおよび亜鉛からなる群から選択された金属の放射性同位体である、請求項８記載の放射性医薬品配合物。

【請求項１１】
個体内の動脈硬化性領域の視覚化法において、
（ａ）γ－放射線放出金属を錯化するポルフィリンを含有する放射性医薬品を個体に投与すること、および
（ｂ）個体内の動脈硬化性領域の像を撮影するために個体内から放出されたγ－放射線を検出すること
を含むことを特徴とする個体内の動脈硬化性領域の視覚化法。
【請求項１２】
ポルフィリンを、プロトポルフィリンＩＸおよびその誘導体；ポルフィン；オクタエチルポルフィン；ヘマトポルフィリンＩＸおよびその誘導体；エチオポルフィリン；エチオポルフィリンＩ；メソ－テトラフェニルポルフィンおよびその誘導体；コプロポルフィリンＩ；コプロポルフィリンＩＩＩ；ジューテロポルフィリンＩＸ；メソポルフィリンＩＸ；テトラトシレート；ウロポルフィリンＩ；およびイソ－ヘマトポルフィリンＩＸからなる群から選択する、請求項１１記載の方法。
【請求項１３】
放射線放出金属が、銀、アルミニウム、カドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、ガドリニウム、インジウム、ルテチウム、マグネシウム、マンガン、ニッケル、パラジウム、白金、ロジウム、ルテニウム、スカンジウム、ケイ素、錫、酸化チタン、酸化バナジウム、イッテルビウムおよび亜鉛からなる群から選択された金属の放射性同位体である、請求項１１記載の方法。
【請求項１４】
検出工程が陽電子射出断層撮影法（ＰＥＴ）を含む、請求項１１記載の方法。
【請求項１５】
検出工程が単光子放射型コンピュータ断層撮影法（ＳＰＥＣＴ）を含む、請求項１１記載の方法。
【請求項１６】
個体内の動脈硬化症の診断法において、
（ａ）γ－放射線放出金属を錯化するポルフィリンを含む放射性医薬品を個体に投与し、
（ｂ）個体内から放出されたγ－放射線を検出し、かつ
（ｃ）個体から検出されたγ－放射線読取り値を参照読取り値と比較し、その際、参照読取り値との類似は個体内の動脈硬化症の存在を示す
ことを特徴とする、個体内の動脈硬化症の診断法。
【請求項１７】
検出工程をＰＥＴスキャンおよびＳＰＥＣＴスキャンからなる群から選択し、その際、参照読取り値は動脈硬化症を有することが判明している個体のＰＥＴスキャンまたはＳＰＥＣＴスキャンである、請求項１６記載の方法。
【請求項１８】
検出工程をＰＥＴスキャンまたはＳＰＥＣＴスキャンからなる群から選択し、その際、参照読取り値は動脈硬化症不在の個体のＰＥＴスキャンまたはＳＰＥＣＴスキャンである、請求項１６記載の方法。
【請求項１９】
ポルフィリンを、プロトポルフィリンＩＸおよびその誘導体；ポルフィン；オクタエチルポルフィン；ヘマトポルフィリンＩＸおよびその誘導体；エチオポルフィリン；エチオポルフィリンＩ；メソ－テトラフェニルポルフィンおよびその誘導体；コプロポルフィリンＩ；コプロポルフィリンＩＩＩ；ジューテロポルフィリンＩＸ；メソポルフィリンＩＸ；テトラトシレート；ウロポルフィリンＩ；およびイソ－ヘマトポルフィリンＩＸからなる群から選択する、請求項１６記載の方法。
【請求項２０】
γ－放射線放出金属が、銀、アルミニウム、カドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、ガドリニウム、インジウム、ルテチウム、マグネシウム、マンガン、ニッケル、パラジウム

、白金、ロジウム、ルテニウム、スカンジウム、ケイ素、錫、酸化チタン、酸化バナジウム、イッテルビウムおよび亜鉛からなる群から選択された金属の放射性同位体である、請求項１６記載の方法。

【請求項２１】

個体内の動脈硬化症の治療法において、放射線放出金属を錯化するポルフィリンを含有する放射性医薬品を個体に投与することを特徴とする、個体内の動脈硬化症の治療法。

【請求項２２】

放射線放出金属がβ－放射線放出金属である、請求項２１記載の方法。

【請求項２３】

放射線放出金属がγ－放射線放出金属である、請求項２１記載の方法。

【請求項２４】

ポルフィリンを、プロトポルフィリンＩＸおよびその誘導体；ポルフィン；オクタエチルポルフィン；ヘマトポルフィリンＩＸおよびその誘導体；エチオポルフィリン；エチオポルフィリンＩ；メソ－テトラフェニルポルフィンおよびその誘導体；コプロポルフィリンＩ；コプロポルフィリンＩＩＩ；ジューテロポルフィリンＩＸ；メソポルフィリンＩＸ；テトラトシレート；ウロポルフィリンＩ；およびイソ－ヘマトポルフィリンＩＸからなる群から選択する、請求項２１記載の方法。

【請求項２５】

放射線放出金属が、銀、アルミニウム、カドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、ガドリニウム、インジウム、ルテチウム、マグネシウム、マンガン、ニッケル、パラジウム、白金、ロジウム、ルテニウム、スカンジウム、ケイ素、錫、酸化チタン、酸化バナジウム、イッテルビウムおよび亜鉛からなる群から選択された金属の放射性同位体である、請求項２１記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本願は、主に非侵襲性細胞収集、蛍光検出技術および放射性トレース検出技術を利用した癌スクリーニング法（Ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ Ｐｒｉｍａｒｉｌｙ Ｕｔｉｌｉｚｉｎｇ Ｎｏｎ－Ｉｎｖａｓｉｖｅ Ｃｅｌｌ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ, Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ, ａｎｄＲａｄｉｏ Ｔｒａｃｉｎｇ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ）なる名称である２００２年６月２１日出願の同時係属出願第１０／１７６５５８号の一部継続出願であり、この場合上記出願は参考のために挙げられたものである。

【０００２】

本発明は、血管内の動脈硬化症の治療における放射性医薬品の使用、および殊に、動脈硬化性病巣へ放射線を意図的に照射するためにポルフィリンが放射性金属と錯化されているメタロポルフィリンの使用に関する。

【０００３】

【従来の技術】

動脈内の閉塞症の型の中には、部分的に動脈硬化性プラークに起因し得るものが存在することは公知である。これらのプラークは、典型的には平滑筋細胞の増殖、および動脈の壁細胞および管壁細胞（内膜）に広がる、関連する線維組織の増殖に起因するものである。動脈壁内における平滑筋と線維組織の増殖の原因は完全に解明されているわけではないが、プラークの再生は極めて急速に、時には冠動脈血管内膜切除術による全除去の数箇月以内に起こり得るという事実にもかわらわず、この増殖は一般には腫瘍性に起因するものではないと考えられている。

【０００４】

バルーン血管形成術による動脈硬化性狭窄の処置は通常の治療法であるが；しかしながら、このような治療の効果は再狭窄により制限されている。再狭窄は、血管形成術を受けた患者の約３０％～５０％に発生する。線維細胞性内膜過形成は、内膜層内の平滑筋細胞の

増殖から発生する再狭窄の主な原因である。

【０００５】

ポルフィリンは、典型的には、赤色または紫色の蛍光性結晶質顔料の主要なクラスであり、この顔料は天然または合成に由来し、通常は４個のピロール型残基からなる大環状の置換された芳香環を有し、４個のメチン架橋基により一緒に架橋されている。動脈内で増殖する平滑筋細胞が種々のポルフィリン化合物、例えばＨＰＤ、フォトフリン、フォトフリンＩＩおよび別の多くのポルフィリン化合物に対して明らかな親和性を有することは公知である。平滑筋細胞の増殖により、このようなポルフィリン化合物は、形成異常であるかまたは明らかに悪性である細胞とほぼ同様に吸収されるであろう。上記細胞は上記ポルフィリン化合物により感作されるため、適切な周波数の光が照射される場合には、上記細胞は光検出と光分解の双方に反応し得る。血管形成術再狭窄を処置する際に患者にこの”光力学”療法を用いることはＰｈｏｔｏｄｙｎａｍｉｃ Ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｎｏｒｍａｌ ａｎｄ Ｂａｌｌｏｏｎ Ｉｎｊｕｒｅｄ Ｒａｔ Ｃａｒｏｔｉｄ Ａｒｔｅｒｉｅｓ Ｕｓｉｎｇ ５－Ａｍｉｎｏ－Ｌｅｖｕｌｉｎｉｃ Ａｃｉｄ, Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ, ９１（２）：４１７－２５（１９９５）に記載されており、ここでは動脈硬化性異常の光力学療法のための基本的な処置を開示するために、上記刊行物の全てが参照される。

【０００６】

多くの医師および研究者が光力学療法に精通しており、実験室内でこのような方法を用いたのにも関わらず、透過せず、従って組織内の有効な深部にまで達することが不可能である光周波数を利用するポルフィリンの使用により課された制限が厳密であるため、この治療の提唱者となる者はほぼ存在しない。光検出のために必要とされる光周波数は一般的に３８０～４２０ｎｍの間の範囲であり、結果として生じる蛍光は典型的には６３５ｎｍの範囲内である。上記波長のために、光源の透過は体内の最小の深さの組織に限定される。従って、外科的介入なしに、光線療法により動脈硬化性病巣へ効果的に到達することは不可能である。

【０００７】

また当業者に公知の通り、光力学療法は種々の癌の治療のために使用されている。癌の治療のための光力学療法の使用を開示する刊行物の例には、米国特許第５０８７６３６号明細書および米国特許第５２１１９３８号明細書が含まれる。

【０００８】

動脈硬化性異常の、有効で十分に公知である別の治療法には、局所環状間放射線療法（ｌｏｃａｌｉｚｅｄ ｉｎｔｅｒｃｏｒｏｎａｒｙ ｒａｄｉａｔｉｏｎ ｔｈｅｒａｐｙ）が含まれる。この局所環状間放射線療法は、Ｌｏｃａｌｉｚｅｄ Ｉｎｔｅｒｃｏｒｏｎａｒｙ Ｇａｍｍａ Ｒａｄｉａｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｙ ｔｏ Ｉｎｈｉｂｉｔ ｔｈｅ Ｒｅｃｕｒｒｅｎｃｅ ｏｆ Ｒｅｓｔｅｎｏｓｉｓ ａｆｔｅｒ Ｓｔｅｎｔｉｎｇ, ａｎｄ Ｅｎｄｏｌｕｍｉｎａｌ Ｂｅｔａ Ｒａｄｉａｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ ｏｆ Ｃｏｒｏｎａｒｙ Ｒｅｓｔｅｎｏｓｉｓ ａｆｔｅｒ ＢａｌｌｏｏｎＡｎｇｉｏｐｌａｓｔｙ, Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ, ３４４（４）２４３－５６（２００１）に供覧されている。この刊行物に報告されている研究により、放射線療法の後に、臨床および血管造影の再狭窄の明らかに低下された割合が明確に示される。

【０００９】

また、動脈硬化性異常のための放射線療法をさらに開示する刊行物は多数存在し、これには米国特許第６４２２９８９号明細書；米国特許第６４２２９８８号明細書；米国特許第６９３５０１６号明細書；米国特許第６３８７３５０号明細書；米国特許第６３５８９８９号明細書；および米国特許第６２３５７６７号明細書が含まれる。

【００１０】

最後に、部位選択性放射線療法を行うためにメタロポルフィリンを利用する、公知の癌の治療法が存在する。殊に、米国特許第５３９１５４７号明細書には、テトラアリールポル

フィリンを使用することにより肺癌を検出するためのポルフィリンの使用法が開示されている。ポルフィリンは肺癌のための蛍光トレーサーとして使用される。ポルフィリンは^{64}Cuまたは^{67}Cuと錯化される。従って、錯体は放射性トレーサーとしても使用され得る。^{67}Cuは、例えば単光子放射型コンピュータ断層撮影法（ＳＰＥＣＴ）による撮像分析に有用なγ－放射線のみならず、肺悪性腫瘍を選択的に破壊するためのβ－放射線の源を提供する。陽電子放出体としての^{64}Cuは放射性トレースのために使用されてよく、その際、悪性組織を定位するために陽電子射出断層撮影法（ＰＥＴ）技術が使用されてよい。

【００１１】

動脈硬化性異常のための上記放射線療法が幾つかの保証を有するとしても、標的組織内の放射性化合物を効果的に定位することが不可能であることは公知の処置の重大な欠点である。さらに、このような放射線療法は、典型的には予め介入処置、例えばバルーン血管形成術かまたはステント留置術を実施した後に実施される。従って、この様な放射線は主に動脈硬化性異常の追従（ｆｏｌｌｏｗ－ｕｐ）治療として使用されるものであり、動脈硬化性異常の初期治療として使用されることはない。

【００１２】

動脈硬化症を予防する上で光力学療法が効果的であることが解明されてきてはいるものの、点灯したカテーテルは損傷された動脈部位へ搬送されなければならず、カテーテルが治療すべき部位に到達した後ですら、動脈を通る通常の血流により、効果的な強度の光を標的組織へと搬送する能力はさらに悪化するため、診断の際に光力学療法を取入れることは極めて困難である。

【００１３】

従って、光力学療法および放射線療法は潜在的に効果的であり得るが、動脈硬化性異常を治療するための非介入的処置がなお必要とされ、この場合この処置は、初期のスクリーニングまたは診断を提供するばかりでなく、同時に、プラークを減少および破壊し、かつ再狭窄を予防または排除するために、疾患血管を実際に治療するために使用されてもよい。

【００１４】

【特許文献１】
米国特許第５０８７６３６号明細書
【特許文献２】
米国特許第５２１１９３８号明細書
【特許文献３】
米国特許第６４２２９８９号明細書
【特許文献４】
米国特許第６４２２９８８号明細書
【特許文献５】
米国特許第６９３５０１６号明細書
【特許文献６】
米国特許第６３８７３５０号明細書
【特許文献７】
米国特許第６３５８９８９号明細書
【特許文献８】
米国特許第６２３５７６７号明細書
【特許文献９】
米国特許第５３９１５４７号明細書
【非特許文献１】
Ｐｈｏｔｏｄｙｎａｍｉｃ Ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ Ｎｏｒｍａｌ ａｎｄ Ｂａｌｌｏｏｎ Ｉｎｊｕｒｅｄ Ｒａｔ Ｃａｒｏｔｉｄ Ａｒｔｅｒｉｅｓ Ｕｓｉｎｇ ５－Ａｍｉｎｏ－Ｌｅｖｕｌｉｎｉｃ Ａｃｉｄ, Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ, ９１（２）：４１７－２５（１９９５）

【非特許文献２】
Ｌｏｃａｌｉｚｅｄ Ｉｎｔｅｒｃｏｒｏｎａｒｙ Ｇａｍｍａ Ｒａｄｉａｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｙ ｔｏ Ｉｎｈｉｂｉｔ ｔｈｅ Ｒｅｃｕｒｒｅｎｃｅ ｏｆ Ｒｅｓｔｅｎｏｓｉｓ ａｆｔｅｒ Ｓｔｅｎｔｉｎｇ, ａｎｄ Ｅｎｄｏｌｕｍｉｎａｌ Ｂｅｔａ Ｒａｄｉａｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｙｆｏｒ ｔｈｅ Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ ｏｆ Ｃｏｒｏｎａｒｙ Ｒｅｓｔｅｎｏｓｉｓ ａｆｔｅｒ Ｂａｌｌｏｏｎ Ａｎｇｉｏｐｌａｓｔｙ, Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ, ３４４（４）２４３－５６（２００１）

【００１５】
【発明が解決しようとする課題】
本発明の課題は、動脈硬化性異常のための改善された診断法、視覚化法および治療法を提供することである。

【００１６】
【課題を解決するための手段】
上記課題は、請求項記載の方法により解決される。

【００１７】
【発明の実施の形態】
本発明は、動脈硬化性異常のための診断、視覚化および治療の方法を提供する。この方法は非侵襲性であり、体内の全ての動脈間（ｉｎｔｅｒ－ａｒｔｅｒｉａｌ）部位における動脈硬化性プラークを排除するために利用されてよい。この新規の治療の様式は、例えばバルーン血管形成術かまたはステント留置術により予め治療された部位のみならず、予め外科的介入を受けていない動脈のためのものであってよい。

【００１８】
本発明においては、種々の金属、例えば銀（Ａｇ）、アルミニウム（Ａｌ）、カドミウム（Ｃｄ）、コバルト（Ｃｏ）、クロム（Ｃｒ）、銅（Ｃｕ）、鉄（Ｆｅ）、ガドリニウム（Ｇｄ）、インジウム（Ｉｎ）、ルテチウム（Ｌｕ）、マグネシウム（Ｍｇ）、マンガン（Ｍｎ）、ニッケル（Ｎｉ）、パラジウム（Ｐｄ）、白金（Ｐｔ）、ロジウム（Ｒｈ）、ルテニウム（Ｒｕ）、スカンジウム（Ｓｃ）、ケイ素（Ｓｉ）、錫（Ｓｎ）、酸化チタン（ＴｉＯ）、酸化バナジウム（ＶＯ）、イッテルビウム（Ｙｂ）および亜鉛（Ｚｎ）と錯化されたポルフィリン化合物が使用される。上記錯体は一般にメタロポルフィリンとして分類され、これは金属原子のキレート化放射性同位体を有するポルフィリン成分を意味する。上記メタロポルフィリンは、金属が放射性同位体の形となるようにさらに処理される。それにより、得られる放射性メタロポルフィリンは患者に静脈内に導入されてよい放射性医薬品を構成する。ポルフィリンに対する平滑筋細胞と線維組織（プラーク）の親和性により放射性メタロポルフィリンの選択的な摂取が生じ、それにより治療放射性医薬品はプラーク病巣へと意図的に搬送される。ポルフィリンによりキレート化された銅元素の場合、銅は放射性の^{67}Ｃｕへと変換されてよい。このように、メタロポルフィリン放射性医薬品を患者に投与することは、意図的な放射性療法を標的動脈硬化性組織へと意図的または部位選択的に施与するのに効果的な方法である。さらに、上記メタロポルフィリン錯体により、所望の場合には蛍光検出および光線療法を同時に実施することがなお可能となる。また、メタロポルフィリンによって、（例えば^{64}Ｃｕを用いることによる）ＰＥＴスキャンまたは（例えば^{67}Ｃｕを用いることによる）ＳＰＥＣＴスキャンによりプラーク形成の領域を観察することが可能となる。また、^{67}Ｃｕと錯化されているメタロポルフィリンはプラーク部位を選択的に破壊するためのβ－放射線源をも供給する。

【００１９】
従って本発明の方法は、非侵襲性（非外科的）処置を提供し、またプラーク形成の初期の診断および治療のための種々の選択を提供する。ポルフィリン化合物に対する増殖組織の天然親和性は、放射線を冒された細胞へと搬送するための効果的な方法を提供する。

【００２０】
公知のポルフィリンの使用に加え、多数の付加的な感光性化合物は選択された金属と錯化

されていてよい。これらの付加的な化合物には、これに限定されるものではないが、５－アミノレブリン酸（５－ＡＬＡ）、プロトポルフィリンＩＸ、ＴＣＰＰ、ヘマトポルフィリン誘導体、フォトフリン、フォトフリンＩＩ、ウロポルフィリン、コプロポルフィレン、テトラフェニルポルフィンスルホネート（ＴＰＰＳ）およびテトラポルフェン（４，Ｎ－メチルウルピリジル）（ＴＭＰＰ）が含まれる。メタロポルフィリンの以下の一覧を含むため、上記感光性化合物の各々はＬｏｇａｎ ＵｔａｈのＦｒｏｎｔｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（旧 Ｐｏｒｐｈｙｒｉｎ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ）から入手可能である。上記の市販のメタロポルフィリンはさらに処理され、金属元素は放射性同位体に変換される。逆に、放射性薬剤として有用である上記放射性メタロポルフィリンは重要な放射性金属を購入または単離することにより形成され、その後この放射性金属は所望のポルフィリン分子と結合され、放射性メタロポルフィリンを形成する。ここでは、米国特許第５３９１５４７号明細書は、メタロポルフィリンの使用、およびメタロポルフィリンを製造し金属同位体と結合させる方法を開示するために、参考のために挙げられたものである。Ｆｒｏｎｔｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃにより市販されており、本発明における使用に適当である幾つかのメタロポルフィリンには、プロトポルフィリンＩＸ、並びにプロトポルフィリンＩＸジメチルエステル、プロトポルフィリンＩＸ酸およびプロトポルフィリンＩＸ Ｎａ塩を含むプロトポルフィリンＩＸの誘導体；ポルフィン；オクタエチルポルフィン；ヘマトポルフィリンＩＸ、並びにヘマトポルフィリンＤおよびヘマトポルフィリンＩＸジメチルエステルを含むヘマトポルフィリンＩＸの誘導体；エチオポルフィリンおよびエチオポルフィリンＩ；メソ－テトラフェニルポルフィン、並びにメソ－テトラ（Ｎ－メチル－４－ピリジル）ポルフィン、メソ－テトラ（４－ピリジル）ポルフィン、メソ－テトラ（４－スルホネートフェニル）ポルフィンおよびメソ－テトラ（４－カルボキシフェニル）ポルフィンを含むメソ－テトラフェニルポルフィンの誘導体；コプロポルフィリンＩおよびコプロポルフィリンＩＩＩ；ジューテロポルフィリンＩＸ、並びにジューテロポルフィリンＩＸビスグリコールおよびジューテロポルフィリンジスルホン酸を含むジューテロポルフィリンＩＸの誘導体；メソポルフィリンＩＸ；テトラトシレート；ウロポルフィリンＩ；およびイソ－ヘマトポルフィリンＩＸが含まれる。上記ポルフィリンの各々は所望の放射性同位体と錯化されてよい。

【００２１】

さて、図１に関して、方法における第１の工程は、放射標識されたポルフィリン化合物を、プラーク形成を有すると診断されたかまたはプラーク形成を有すると思われる患者へ投与することである。投与はポルフィリン放射性医薬品の静脈投与により実施されてもよいし、殊にカテーテルによりポルフィリン放射性医薬品を患者内の特異的な動脈部位へ直接定置することにより実施されてもよい。これは第１０の工程として示されている。その後、化合物を細胞摂取させるために必要な期間が与えられ、これは第１２の工程に示されている。第１４の工程においては、プラーク形成の部位を特定するために断層撮影が実施されてよい。明らかな動脈硬化性異常が観察されない場合には処置は終了される；しかしながら動脈硬化性異常が発見された場合、放射標識された化合物の搬送により、動脈内組織の選択的な電離放射線が発生し、これは第１６の工程に示されている。必要な場合には、第１６の工程は、放射標識されたポルフィリン化合物を繰返し投与するか、または放射標識された異なるポルフィリン化合物をさらに投与することにより繰返されてよく、それにより、標的部位を破壊するために、多数の選択的な放射線療法を実施することが可能となる。繰返された放射性線療法は、選択的な第１８の工程に示されている。第１６の工程は別個の工程として示されているが、放射性療法は、放射標識されたポルフィリン化合物が患者に投与される際にはいつでも、初期投与の時でさえ同時に実施されると解釈されるべきである。さらに、必要な各放射線療法のために、特別なメタロポルフィリンは放射性材料の所望の量および型で投与されてよく、それにより、放射線の所望の量および放射線の型で施与するための調整性がもたらされる。また上記の通り、標的組織の破壊を実際に視覚化することが所望される場合、例えばカテーテルを標的領域に導入することにより介入処置が行われてよいであろう。光検出方法論を用いる場合、組織は治療の結果を確認する

ために観察されてよい。この選択的な工程は第２０の工程として示されている。さらに、処置の結果を記録および／または確認するために介入処置が実施された場合、光力学療法が実施されてもよいであろう。これは選択的な第２２の工程として示されている。さらに、介入処置、例えばバルーン血管再生術またはステント留置術は、本発明のポルフィリン放射性医薬品を使用することにより拡大され得る。この方法により、ポルフィリン放射性医薬品は、介入治療から得られる利点を高め、かつ後続のこの処置に見られる再狭窄の割合を減少または排除するために、介入処置を行う前かまたは後に投与される。

【００２２】

同時に非介入診断処置を実施し、同時に治療を施与することが可能であることは、動脈硬化性異常の診断および治療におけるメタロポルフィリンの極めて明らかに有利な使用である。放射線を患者に施与するためのキャリアとして使用されるポルフィリンは、治療を必要とする組織内の放射性材料を定位するのに有効である。さらに、米国特許第５３９１５４７号明細書に記載されている通り、上記ポルフィリンをベースとする治療薬は肺癌の定位が可能である。従って、動脈硬化性プラークの治療上の処置の付加的な利点として、上記メタロポルフィリン放射性医薬品はさらに、動脈硬化性プラークの治療を必要とする患者内に存在する全ての癌組織を検出および治療することが可能である。

【００２３】

殊に銅の同位体の使用に関しては、^{67}Ｃｕと錯化されたメタロポルフィリンによりＳＰＥＣＴスキャンによる視覚化が可能となるばかりでなく、^{67}Ｃｕにより、放射線療法を提供するためのβ－放射線が提供される。^{64}Ｃｕは放射線療法を考慮した陽電子放出体ではないが；しかしながら^{64}ＣｕはＰＥＴスキャンを実施するために利用されてよい。従って、本発明の精神および範囲内では、断層撮影のためにメタロポルフィリンを提供し、かつ放射線療法のために別のメタロポルフィリンを提供することも熟慮される。従って、放射性療法のみならず断層撮影の所望の型を可能にするために、メタロポルフィリン錯体が殊に所望のγ放出体、陽電子放出体およびβ放出体を製造するために設計され得ることも熟慮される。さらに、第１の放射性メタロポルフィリンを動脈硬化性プラークの診断または視覚化のために使用し、その後第２の放射性メタロポルフィリンを、第１の放射性メタロポルフィリンを用いて発見された全ての動脈硬化性組織を治療するために使用することは可能である。このようにしてポルフィリンおよび／または放射性同位体は、実施された処置；動脈硬化性組織の検出かまたは破壊に対するこの放射性同位体の各々の適性に基づいて選択されてよい。例えば、初期の診断および撮像は^{64}Ｃｕ含有ポルフィリンを用いて実施されてよく、その一方で動脈硬化症の全ての後続治療は^{67}Ｃｕ含有ポルフィリンを用いて実施されてよい。特別な処置のために、ポルフィリンおよび介在された放射性同位体を変更または選択することに加え、ポルフィリンおよび同位体は治療を繰返し行うために選択されてよい。最後に、治療において、使用されたポルフィリンおよび／または放射線同位体をベースとして繰返し行う治療の回数および頻度は変更されてよいことが熟考される。

【００２４】

本願は好ましい実施態様に関して記載されたが；しかしながら本発明の精神および範囲に属する種々の変形が創作されてよい。

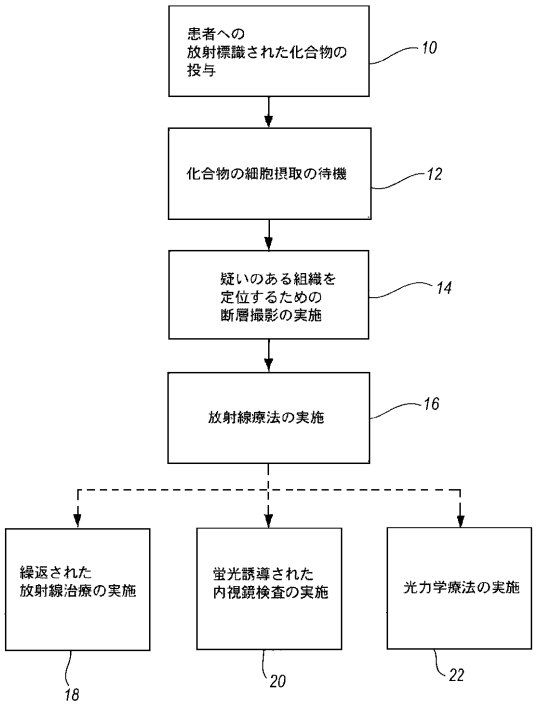
【図面の簡単な説明】

【図１】スキャンおよび放射線療法による放射性トレースのためのポルフィリン錯体の使用による方法における主な工程を示す単純化された系統図。

【符号の説明】

１０　患者への放射標識されたポルフィリン化合物の投与工程、　１２　化合物を細胞摂取させるために必要な期間の待機工程、　１４　プラーク形成部位特定のための断層撮影工程、　１６　電離放射線療法工程、　１８　繰返された放射性線療法工程、　２０　治療結果確認工程、　２２　光力学療法工程

【図１】


患者への
放射標識された化合物の
投与
10
化合物の細胞摂取の待機
12
疑いのある組織を
定位するための
断層撮影の実施
14
放射線療法の実施
16
繰返された
放射線治療の実施
18
蛍光誘導された
内視鏡検査の実施
20
光力学療法の実施
22

フロントページの続き

(72)発明者　エドウィン　エル　アデアー
アメリカ合衆国　コロラド　キャッスル　パインズ　ヴィレッジ　パラゴン　ウェイ　３１７

Ｆターム(参考) 4C084 AA12 MA01 NA14 ZA452
4C085 HH03 KA09 KA29 KB02 KB07 KB08 KB56 LL07
4C086 AA01 AA02 CB04 HA28 MA01 MA04 NA14 ZA45

【外国語明細書】

1. Title of Invention

Method of screening and treatment of arteriosclerotic diseases

2. Claims

1. A method of screening and treatment of arteriosclerotic disease, said method comprising the steps of:

introducing a complexed compound to a patient for cell uptake of the compound, the compound comprising a first portion which includes a photosensitive component, and a second portion comprising a radioactive marker;

conducting tomographic scanning of the patient to determine whether targeted cells in the patient have demonstrated an affinity for the photosensitive compound thereby indicating the presence of plaque buildup; and

conducting radiation therapy by the second portion of the compound which results in selective ionizing radiation exposure.

2. A method, as claimed in claim 1, wherein:

said first portion of said compound is selected from the group consisting of 5-ALA, protoporphyrin IX, TCPP, hematoporphyrin derivative, photofrin, uroporphyrin, coproporphyrin, TPPS, and TMPP; and

said second portion of said compound is selected from the group consisting of radioisotopes of copper which may be complexed with said first portion.

3. A method, as claimed in claim 1, wherein said radioisotope of copper is ^{67}Cu.

4. A method, as claimed in claim 1, further comprising the step of:

selecting the type of radioactive marker to match a type of radiation treatment best suited for treatment of a disease.

5. A method, as claimed in claim 1, further comprising the step of:

introducing the complexed compound again to the patient to achieve further radiation therapy; and

conducting tomographic scanning to view treatment results.

6. A method, as claimed in claim 1, further comprising the step of:

introducing the complexed compound wherein the second portion is selectively dosed to deliver a desired amount of radiation.

7. A method, as claimed in claim 6, further including the step of adjusting the type and dosage of the second portion to provide effective therapy.

8. A radiopharmaceutical composition for the visualization, diagnosis or treatment of arteriosclerosis comprising a porphyrin complexing a radiation-emitting metal and a pharmaceutical excipient.

9. The radiopharmaceutical composition of Claim 8, wherein the porphyrin is selected from the group consisting of Protoporphyrin IX and derivatives thereof; Porphine; Octaethylporphine; Hematoporphyrin IX and derivatives thereof; Etioporphyrin; Etioporphyrin I; meso-Tetraphenylporphine and derivatives thereof ; Coproporphyrin I; Coproporphyrin III; Deuteroporphyrin IX; Mesoporphyrin IX; Tetra Tosylate; Uroporphyrin I; and Iso-hematoporphyrin IX.

10. The radiopharmaceutical composition of Claim 8, wherein the radiation-emitting metal is a radioactive isotope of a metal selected from the group consisting of silver, aluminum, cadmium, cobalt, chromium, copper, iron, gadolinium, indium, lutetium, magnesium, manganese, nickel, palladium, platinum, rhodium, ruthenium, scandium, silicon, tin, titanium oxide, vanadium oxide, ytterbium and zinc.

11. A method of visualizing an arteriosclerotic region in an individual comprising:

(a) administering a radiopharmaceutical comprising a porphyrin complexing a gamma radiation-emitting metal to an individual, and

(b) detecting the gamma radiation emitted from within the individual to create an image of an arteriosclerotic region within the individual.

12. The method of Claim11, wherein the porphyrin is selected from the group consisting of Protoporphyrin IX and derivatives thereof; Porphine; Octaethylporphine; Hematoporphyrin IX and derivatives thereof; Etioporphyrin; Etioporphyrin I; meso-Tetraphenylporphine and derivatives thereof ; Coproporphyrin I; Coproporphyrin III; Deuteroporphyrin IX; Mesoporphyrin IX; Tetra Tosylate; Uroporphyrin I; and Iso-hematoporphyrin IX.

13. The method of Claim11, wherein the radiation-emitting metal is a radioactive isotope of a metal selected from the group consisting of silver, aluminum, cadmium, cobalt, chromium, copper, iron, gadolinium, indium, lutetium, magnesium, manganese, nickel,

palladium, platinum, rhodium, ruthenium, scandium, silicon, tin, titanium oxide, vanadium oxide, ytterbium and zinc.

14. The method of Claim11, wherein the detecting step comprises positron emission tomography (PET) scanning.

15. The method of Claim 11, wherein the detecting step comprises single photon emission computed tomography (SPECT) scanning.

16. A method of diagnosing arteriosclerosis in an individual comprising:

(a) administering a radiopharmaceutical comprising a porphyrin complexing a gamma radiation-emitting metal to an individual,

(b) detecting the gamma radiation emitted from within the individual, and

(c) comparing the detected gamma radiation reading from the individual with reference readings wherein comparison to reference readings is indicative of the presence of arteriosclerosis in an individual.

17. The method of Claim 16, wherein the detecting step is selected from the group consisting of PET scanning and SPECT scanning, and wherein the reference readings are PET or SPECT scans of individuals known to have arteriosclerosis.

18. The method of Claim 16, wherein the detecting step is selected from the group consisting of PET scanning and SPECT scanning, and wherein the reference readings are PET or SPECT scans of individuals in which arteriosclerosis is absent.

19. The method of Claim 16, wherein the porphyrin is selected from the group consisting of Protoporphyrin IX and derivatives thereof; Porphine; Octaethylporphine; Hematoporphyrin IX and derivatives thereof; Etioporphyrin; Etioporphyrin I; meso-Tetraphenylporphine and derivatives thereof ; Coproporphyrin I; Coproporphyrin III; Deuteroporphyrin IX; Mesoporphyrin IX; Tetra Tosylate; Uroporphyrin I; and Iso-hematoporphyrin IX.

20. The method of Claim 16, wherein the gamma radiation-emitting metal is a radioactive isotope of a metal selected from the group consisting of silver, aluminum, cadmium, cobalt, chromium, copper, iron, gadolinium, indium, lutetium, magnesium, manganese, nickel, palladium, platinum, rhodium, ruthenium, scandium, silicon, tin, titanium oxide, vanadium oxide, ytterbium and zinc.

21. A method of treating arteriosclerosis in an individual comprising administering a radiopharmaceutical comprising a porphyrin complexing a radiation-emitting metal to an individual.

22. The method of Claim 21, wherein the radiation-emitting metal is a beta radiation-emitting metal.

23. The method of Claim 21, wherein the radiation-emitting metal is a gamma radiation-emitting metal.

24. The method of Claim 21, wherein the porphyrin is selected from the group consisting of Protoporphyrin IX and derivatives thereof; Porphine; Octaethylporphine; Hematoporphyrin IX and derivatives thereof; Etioporphyrin; Etioporphyrin I; meso-Tetraphenylporphine and derivatives thereof ; Coproporphyrin I; Coproporphyrin III; Deuteroporphyrin IX; Mesoporphyrin IX; Tetra Tosylate; Uroporphyrin I; and Iso-hematoporphyrin IX.

25. The method of Claim 21, wherein the radiation-emitting metal is a radioactive isotope of a metal selected from the group consisting of silver, aluminum, cadmium, cobalt, chromium, copper, iron, gadolinium, indium, lutetium, magnesium, manganese, nickel, palladium, platinum, rhodium, ruthenium, scandium, silicon, tin, titanium oxide, vanadium oxide, ytterbium and zinc.

3. Detailed Explanation of the Invention

Cross Reference to Related Applications

This application is a continuation-in-part of co-pending application serial no. 10/176,558, filed on June 21, 2002 entitled Method of Cancer Screening Primarily Utilizing Non-Invasive Cell Collection, Fluorescence Detection Techniques, and Radio Tracing Detection Techniques, which is incorporated herein in its entirety by this reference.

Field of the Invention

This invention relates to use of radiopharmaceuticals in the treatment of arteriosclerotic lesions in blood vessels, and more particularly, to the use of metaloporphyrins wherein a porphyrin is complexed with a radioactive metal for targeted delivery of radiation to arteriosclerotic lesions.

Background of the Invention

It is known that certain types of obstructions in arteries may be due, in part, to arteriosclerotic plaques. These plaques typically result from the proliferation of smooth muscle cells and associated fibrous tissue which invades the wall and lining cells (intima) of the artery. While the reasons for the smooth muscle and fibrous cell proliferation in the arterial walls is not completely understood, this proliferation is not generally considered to be neoplastic in origin, in spite of the fact that regeneration of plaque can take place very rapidly, sometimes within a few months of total removal by coronary endarterectomy.

Management of arteriosclerotic stenosis by balloon angioplasty is a common treatment method; however, the effectiveness of such treatment is limited by restenosis. Restenosis occurs in about 30% to 50% of patients having undergone angioplasty. Fibrocellular intimal hyperplasia is a main cause of such restenosis which arises from proliferation of smooth muscle cells in the intimal layer.

Porphyrins are a large class of typically red or purple fluorescent crystalline pigments, with natural or synthetic origin, having in common a substituted aromatic macrocyclic ring consisting of four pyrrole-type residues, linked together by four methine bridging groups. It is

recognized that smooth muscle cells which proliferate in arteries have a distinct affinity for various porphyrin compounds such as HPD, photofrin, photofrin II, and a long list of other porphyrin compounds. A proliferating smooth muscle cell will take up such porphyrin compounds much in the same manner as cells which are either dysplastic or overtly malignant. Because these cells become sensitized by these porphyrin compounds, they are capable of responding to both photo-detection and photo-destruction when proper frequencies of light are administered. Use of this "photo-dynamic" therapy in the management of angioplasty restenosis in patients is described in *Photodynamic Therapy of Normal and Balloon Injured Rat Carotid Arteries Using 5-Amino-Levulinic Acid,* Circulation, 91(2):417-25 (1995), incorporated herein by this reference in its entirety for disclosing basic procedures for photodynamic therapy of arteriosclerotic abnormalities.

Although many physicians and researchers are familiar with photodynamic therapy and many have used such procedures in the laboratory, few have become advocates of the therapy because of the severe limitations imposed by the use of porphyrins which utilize light frequencies that do not penetrate, and are therefore impossible to deliver to any significant depth in tissue. The light frequencies required for photo detection generally range between 380-420 nm, and the resulting fluorescence is typically in the range of 635 nm. Because of these wavelengths, penetration of the light source is restricted to tissue of minimal depth in the body. Accordingly, without surgical intervention, phototherapy is not capable of effectively reaching arteriosclerotic lesions.

As also understood by those skilled in the art, photodynamic therapy has been used for treatment of various cancers. Examples of references which disclose use of photodynamic therapy for treatment of cancer include the U.S. Patent Nos. 5,087,636 and 5,211,938.

Another significant, well known method for treatment of arteriosclerotic abnormalities includes localized intercoronary radiation therapy. This therapy is reviewed in *Localized Intercoronary Gamma Radiation Therapy to Inhibit the Recurrence of Restenosis after Stenting, and Endoluminal Beta Radiation Therapy for the Prevention of Coronary Restenosis after Balloon Angioplasty*, The New England Journal of Medicine, 344(4)243-56 (2001). The studies reported therein indicate significantly lowered rates of clinical and angiographic restenosis following radiation therapy.

There are also a number of references which further disclose radiation therapy for arteriosclerotic abnormalities including U.S. Patent Nos. 6,422,989; 6,422,988; 6,935,016; 6,387,350; 6,358,989; and 6,235,767.

Finally, there is a known treatment for cancer which utilizes metaloporphyrins to deliver site selective radiation therapy. More specifically, U.S. Patent No. 5,391,547 discloses a method for using porphyrins to detect lung cancer by the use of tetra-aryl porphyrins. The porphyrins are used as fluorescent tracers for cancers of the lung. The porphyrins are complexed with ^{64}Cu or ^{67}Cu. Thus, the complex can be used as radiotracers as well. The ^{67}Cu provides a source of beta radiation for selective destruction of lung malignancies as well as gamma radiation useful for image analysis, as by a single photon emission computed tomography (SPECT). The ^{64}Cu as a positron emitter, may be used for radiotracing wherein positron emission tomography (PET) techniques can be used to locate the malignant tissue.

While the aforementioned radiation treatments for arteriosclerotic abnormalities have shown some promise, one significant drawback to known procedures is the inability to effectively localize the radio compounds in the targeted tissue. Furthermore, such radiation treatment is typically done after there has already been an interventional procedure conducted, such as balloon angioplasty or stent emplacement. Thus, such radiation is primarily used as a follow-up treatment and not an initial treatment of arteriosclerotic abnormalities.

While photodynamic therapy also has been proven to be effective in prevention of arteriosclerosis, photodynamic therapy in practice is extremely difficult to incorporate because an illuminating catheter must be delivered to the damaged arterial locations and even after the catheter has reached the site to be treated, normal blood flow through the arteries further complicates the ability to deliver an effective intensity of light to the targeted tissue.

Therefore, while photodynamic therapy and radiation treatment can potentially be effective, there is still a need for a non-interventional procedure for treatment of arteriosclerotic abnormalities which provides not only an initial screening or diagnosis, but also may be simultaneously used for actual treatment of the affected blood vessels to reduce and destroy plaque and prevent or eliminate restenosis.

Summary of the Invention

The present invention provides a method for diagnosis, visualization and treatment for arteriosclerotic abnormalities. The method is non-invasive and can be utilized to remove arteriosclerotic plaque at any inter-arterial site in the body. This new modality of treatment can be directed at arteries which have had no previous surgical intervention, as well as those sites which have been previously treated such as by balloon angioplasty or stent emplacement.

The present invention makes use of porphyrin compounds complexed with various metals such as silver (Ag), aluminum (Al), cadmium (Cd), cobalt (Co), chromium (Cr), copper (Cu), iron (Fe), gadolinium (Gd), indium (In), lutetium (Lu), magnesium (Mg), manganese (Mn), nickel (Ni), palladium (Pd), platinum (Pt), rhodium (Rh), ruthenium (Ru), scandium (Sc), silicon (Si), tin (Sn), titanium oxide (TiO), vanadium oxide (VO), ytterbium (Yb) and zinc (Zn). These complexes are generally categorized as metaloporphyrins meaning a porphyrin moiety having a chelated radioactive isotope of a metal atom. These metaloporphyrins are further processed so that the metal is in the form of a radioactive isotope. The resulting radioactive metaloporphyrins thereby constitute radiopharmaceuticals that can be intravenously introduced to the patient. The affinity of the smooth muscle cells and fibrous tissue (plaque) for porphyrins results in selective uptake of the radioactive metaloporphyrin, thereby effecting targeted delivery of therapeutic radiopharmaceuticals to plaque lesions. In the instance of elemental copper chelated by the porphyrin, the copper can be transformed to radioactive ^{67}Cu. In this way, introduction of the metaloporphyrin radiopharmacuetical to the patient is an effective means of targeted or site-selective deliver of measured radiation therapy to the targeted arteriosclerotic tissue. Additionally, these metaloporphyrin complexes still provide the ability to simultaneously conduct fluorescence detection and phototherapy if desired. Also, the metaloporphyrins provide the ability for observation of the areas of plaque buildup through PET scanning (for example, through use of ^{64}Cu) or SPECT scanning (for example, through use of ^{67}Cu). Metaloporphyrins complexed with ^{67}Cu, also provide a source of beta radiation for the selective destruction of plaque sites.

Accordingly, the method of the invention provides a non-invasive (non-surgical) procedure, and also provides various options for initial diagnosis and treatment of plaque

buildup. The natural affinity of the proliferating tissues for the porphyrin compounds provides an effective means for delivering radiation to the affected tissue.

Detailed Description of the Invention

In addition to use of known porphyrins, a number of additional photo-sensitive compounds may be complexed with selected metals. These additional compounds include, without limitation, 5-amino levulenic acid (5-ALA), protoporphyrin IX, TCPP, hematoporphyrin derivative, photofrin, photofrin II, uroporphyrin, coproporphyren, tetraphenylporphinesulfonate (TPPS) and tetraporphen (4, N-methylulpyridil) (TMPP). Each of these photosensitive compounds, to include the below listing of metaloporphyrins are available from Frontier Scientific (formerly Porphyrin Products), of Logan Utah. These commercially available metaloporphyrins are further treated to convert the elemental metals to radioactive isotopes. Conversely, these radioactive metaloporphyrins useful as radiopharmaceutical agents may be formed by purchasing or isolating radioactive metals of interest which are then combined with the desired porphyrin molecules to form radioactive metaloporphyrins. U.S. Patent No. 5,391,547 is hereby incorporated by reference for purposes of disclosing the use of metaloporphyrins and the methods by which metaloporphyrins are manufactured and combined with metal isotopes. Some of the metaloporphyrins suitable for use in the present invention that are commercially available through Frontier Scientific include Protoporphyrin IX and derivatives thereof including Protoporphyrin IX Dimethyl Ester, Protoporphyrin IX Acid, and Protoporphyrin IX Na Salt; Porphine; Octaethylporphine; Hematoporphyrin IX and derivatives thereof including Hematoporphyrin D and Hematoporphyrin IX Dimethyl Ester; Etioporphyrin and Etioporphyrin I; meso-Tetraphenylporphine and derivatives thereof including meso-Tetra (N-methyl-4-Pyridyl) porphine, meso-Tetra (4-Pyridyl) porphine, meso-Tetra (4-sulfonatophenyl) porphine and meso-Tetra (4-carboxyphenyl) porphine; Coproporphyrin I and Coproporphyrin III; Deuteroporphyrin IX and derivatives thereof including Deuteroporphyrin

IX Bis Glycol and Deuteroporphyrin Disulfonic Acid; Mesoporphyrin IX; Tetra Tosylate; Uroporphyrin I; and Iso-hematoporphyrin IX. Each of these porphyrins may be complexed with a radioactive isotope as desired.

Now referring to Figure 1, the first step in the method is to introduce the radio tagged porphyrin compound to a patient having been diagnosed with, or having a suspected plaque buildup. The administration may be conducted by intravenous administration of the porphyrin radiopharmaceutical or may be conducted through a catheter specifically placed to direct the porphyrin radiopharmaceutical to a specific arterial site within the patient. This is shown as step 10. The necessary period of time is then given to allow cell uptake of the compound, shown at block 12. In block 14, tomographic scanning can be conducted to determine sites of plaque buildup. If no appreciable arteriosclerotic abnormalities are observed, then the procedure is complete; however, if arteriosclerotic abnormalities are found, delivery of the radio tagged compound results in selective ionizing radiation of the intra-arterial tissue occurring, shown at step 16. As necessary, step 16 can be repeated by repeated introduction of the radio-tagged porphyrin compound or the further introduction of a different radio-tagged porphyrin compound, thereby enabling a selective number of radiation treatments to take place in order to destroy the targeted tissue. Repeated radiation treatment is shown as optional step 18. Although step 16 is shown as a separate step, it shall be understood that the radiation treatment takes place simultaneously each time a patient is provided the radio-tagged porphyrin compound, even with the initial administration. Additionally, for each necessary radiation therapy treatment, the particular metaloporphyrin can be dosed with the desired amount and type of radioactive material thereby providing adjustability for delivering the desired amount of radiation and type of radiation. As also mentioned above, if it were desired to actually visualize the destruction of the targeted tissue, an interventional procedure could take place such as by introduction of a catheter to the targeted area. Using photo-detection methodology, the tissue can be observed to confirm the results of the treatment. This optional step is shown as step 20. Additionally, photo-dynamic therapy could also be conducted if an interventional procedure was performed to record and/or confirm the results of the procedure. This is shown as optional step 22. Further, an interventional procedure such as balloon angioplasty or stent emplacement can be augmented by the use of the porphyrin radiopharmaceuticals of the present invention. By this means, the

porphyrin radiopharmaceuticals are administered prior to or after performing the interventional procedure to enhance the benefits gained from the interventional therapy and to decrease or eliminate the rate of restenosis seen following these procedures.

The ability to simultaneously conduct a non-interventional diagnostic procedure and to simultaneously provide treatment is a very clear advantageous use of metaloporphyrins in diagnosing and treating arteriosclerotic abnormalities. The porphyrin which is used as a carrier for delivering the radiation to the patient also helps to localize the radioactive material in the tissue that requires the treatment. As described in U.S. Patent No. 5,391,547, these porphyrin-based therapeutic agents may additionally localize to cancers of the lung. Thus, as an additional benefit of the therapeutic treatment of arteriosclerotic plaque, these metaloporphyrin radiopharmaceuticals may additionally detect and treat any cancerous tissue present in patients in need of treatment for arteriosclerotic plaque.

Referring specifically to the use of isotopes of copper, a metaloporphyrin complexed with ^{67}Cu provides not only the ability to conduct visualization through SPECT scanning, but the ^{67}Cu also provides beta radiation for purposes of providing radiation therapy. ^{64}Cu is a positron emitter which does not allow for radiation treatment; however, ^{64}Cu can be utilized for purposes of conducting PET scanning. Therefore, it is also contemplated within the spirit and scope of the invention to provide metaloporphyrins for tomographic scanning, and other metaloporphyrins for radiation treatment. Thus, it is also contemplated that the metaloporphyrin complexes may be specifically designed to produce gamma, positron, and beta emissions as desired to enable the desired type of tomographic scanning, as well as radiation therapy. Moreover, it is possible to use a first radioactive metaloporphyrin for diagnosis or visualization of arteriosclerotic plaque followed by the use of a second radioactive metalophophyrin for treatment of any arteriosclerotic tissue found with the first radioactive metalophophyrin. In this way, the porphyrin and/or the radioactive isotope may be chosen due to their respective suitability for the procedure performed; either detection or destruction of the arteriosclerotic tissue. For example, the initial diagnosis and imaging may be conducted with a ^{64}Cu-containing porphyrin while any subsequent treatment of arteriosclerosis may be performed with ^{67}Cu -containing porphyrin. Further to modifying or selecting the porphyrin and intercalated radioactive isotope for specific procedures, the porphyrin and isotope may be selected for repetition of the therapy. Finally, it is contemplated that the

therapy may also be modified in number and frequency of repetitive treatments based on the porphyrin and/or radioactive isotope used.

This application has been described with respect to a preferred embodiment; however, various modifications can be made which fall within the spirit and scope of the invention.

4. Brief Explanation of the Drawings

Figure 1 is a simplified flow diagram illustrating the major steps in the method by use of the porphyrin complexes for radio tracing through scanning and radiation therapy.

ABSTRACT

A method for diagnosis and treatment of arteriosclerotic lesions is provided wherein the method is characterized by introducing a chemical compound to the patient, the compound being a complex of a photosensitive portion, and a radioactive portion. Cells which exhibit an affinity for the porphyrin element indicate sites of plaque buildup. The radioactive portion within the compound allows tomographic scanning as well as simultaneous radiation treatment. The complexed compound can be introduced to the patient a desired number of times to provide the necessary radiation treatment and ongoing monitoring of plaque removal. Further observation or treatment may be conducted through a fluorescence guided endoscopic procedure.

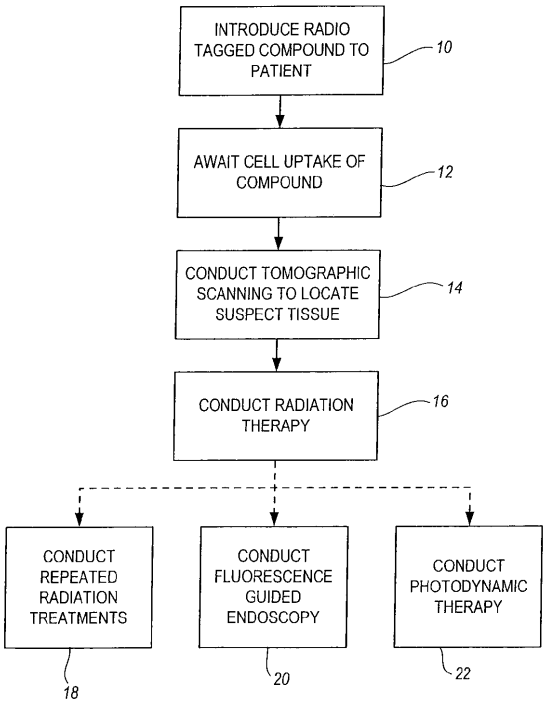

INTRODUCE RADIO TAGGED COMPOUND TO PATIENT
10
AWAIT CELL UPTAKE OF COMPOUND
12
CONDUCT TOMOGRAPHIC SCANNING TO LOCATE SUSPECT TISSUE
14
CONDUCT RADIATION THERAPY
16
CONDUCT REPEATED RADIATION TREATMENTS
18
CONDUCT FLUORESCENCE GUIDED ENDOSCOPY
20
CONDUCT PHOTODYNAMIC THERAPY
22

FIG. 1