

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6219841号
(P6219841)

(45) 発行日 平成29年10月25日(2017.10.25)

(24) 登録日 平成29年10月6日(2017.10.6)

(51) Int.Cl.	F 1		
A 6 1 K 51/00	(2006.01)	A 6 1 K	51/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 K 101/00	(2006.01)	A 6 1 K	101/00

請求項の数 15 (全 53 頁)

(21) 出願番号	特願2014-548954 (P2014-548954)
(86) (22) 出願日	平成24年12月21日(2012.12.21)
(65) 公表番号	特表2015-510496 (P2015-510496A)
(43) 公表日	平成27年4月9日(2015.4.9)
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/071256
(87) 國際公開番号	W02013/096776
(87) 國際公開日	平成25年6月27日(2013.6.27)
審査請求日	平成27年12月21日(2015.12.21)
(31) 優先権主張番号	61/606,734
(32) 優先日	平成24年3月5日(2012.3.5)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/578,630
(32) 優先日	平成23年12月21日(2011.12.21)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	510093037 アイソセラピューティクス グループ リ ミティド ライアビリティー カンパニー Isotherapeutics Gro up LLC アメリカ合衆国, テキサス 77515, アングルトン, サウス ベルスコ 100 4
(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敬
(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】放射性構成物およびそれらの治療的使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療領域に特異的に放射線量を与えるための、非密封放射性で医薬的に許容される式(I)の構成物

$Q_q - T_t - A_a - B_b - C_c - R_r$: 式(I)

(式中、

Q は、 $A_a - B_b - C_c$ 要素(element)とは異なる材料の基質であり、ここでこの基質には $A_a - B_b - C_c$ 要素が堆積または付着しており；かつ、この基質は医薬的に許容されているかまたは医薬的に許容されるように被覆されているかのいずれかである注入可能または移植可能な基質であり；

q は 1 または 0 に等しく、ここで 1 はこの要素が存在することを意味し、そして 0 はこの要素が存在しないことを意味し；

T は、非放射性の水酸化鉄、酸化鉄、ガドリニウム水酸化物またはガドリニウム酸化物であり；

t は 1 または 0 に等しく、ここで 1 はこの要素が存在することを意味し、そして 0 はこの要素が存在しないことを意味し；

A は、 $J_v M^w (OH)_x (CO_3)_y (AN)_z \cdot nH_2O$ 、(式中、

J は、ヒドロキシ炭酸塩化合物を形成可能なランタニド金属イオンであり；

v は 0 より大きいかまたは等しく；

M^* は、放射性 Sm - 153、Ho - 166、Y - 90、もしくは Lu - 177 また

10

20

はそれらの混合物であり、ここでそれらの各非放射性希土類種金属が通常存在し；

w、xおよびyはそれぞれ独立して0より大きく；

A Nは、医薬的に許容されるアニオン性部分であり；かつ

zおよびnはそれぞれ独立して0より大きいかまたは等しい)であり；

aは1または0に等しく、ここで1はこの要素が存在することを意味し、そして0はこの要素が存在しないことを意味し；

Bは、 $M_w^*(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O$ (式中、

M^* は、放射性Sm-153、Ho-166、Y-90、もしくはLu-177またはそれらの混合物であり、ここでそれらの各非放射性希土類種金属が通常存在し；

w、xおよびyはそれぞれ独立して0より大きく；かつ

nは0より大きいかまたは等しい)であり；

bは1または0に等しく、ここで1はこの要素が存在することを意味し、そして0はこの要素が存在しないことを意味し；

Cは、 $Sn(L)_u - \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p$ (式中、

Snは、放射性錫(IV)-117mであるが、非放射性錫同位体も含有しており；

Lは、Sn(L)_uが含水酸化第二錫、水酸化第二錫、もしくはオキシ水酸化第二錫となるような含水酸化物、水酸化物、もしくオキシ水酸化物、またはそれらの混合物であり；

uは0より大きく；

Mは、希土類種金属、またはその混合物であり、ここでMはさらにY-90、Sm-153、Ho-166、もしくはLu-177、またはそれらの混合物からなる群より選択される放射性希土類種金属を含むことがあり；

w、xおよびyはそれぞれ独立して0より大きく；

nは0より大きいかまたは等しく；かつ

pは1または0に等しく、ここで1はこの要素が存在することを意味し、そして0はこの要素が存在しないことを意味する)であり；

cは1または0に等しく、ここで1はこの要素が存在することを意味し、そして0はこの要素が存在しないことを意味し；

Rは、A_a-B_b-C_c要素とは異なる組成の物質を含む被覆材であり、これは、A_a-B_b-C_cを被覆し、そして、qが1である場合、基質Qをも被覆し、そして得られる被覆された構成物は注入用として医薬的に許容されており；かつ

rは1または0に等しく、ここで1はこの要素が存在することを意味し、そして0はこの要素が存在しないことを意味し；

但し、a、bおよびcのうちたった1つのみが1に等しく、他は0と等しく(すなわちA、B、もしくはCのうちたった1つのみが存在する)；cが1に等しい場合、pは1に等しく；qもしくはtのいずれか一方が1に等しい場合、他方は0に等しく(すなわちQもしくはTの一方のみが場合により存在してもよい)；u、v、w、x、yおよびzの各々は、電気的中性が得られるような小数値を含む数値であり；そしてnは任意の水和水となるように0より大きいかまたは等しい)を含み、

ここで、式(I)の構成物は、放射性Sn(IV)-117m塩および/またはSm-153、Ho-166、Y-90およびLu-177から選択される放射性金属塩を、(a)80超の温度で尿素の存在下、または(b)室温でウレアーゼを使用する酵素触媒による、いずれかで反応させ；

いずれの反応も水性溶液中で行い、ここで非放射性塩も存在している均質沈殿の手順により調製される、前記構成物。

【請求項2】

式(I)においてaは1に等しく；かつt、bおよびcは0に等しく；そして式(II)

$Q_q - [J_v M_w^*(OH)_x(CO_3)_y (AN)_z \cdot nH_2O] - R_r$: 式(II)

(式中、

10

20

30

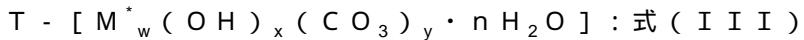
40

50

Q、J、M^{*}、AN、R、q、v、w、x、y、z、nおよびrは、請求項1の式(I)で定義した通りである)により表される、請求項1に記載の構成物。

【請求項3】

式(I)においてtおよびbは1に等しく;かつq、a、cおよびrはそれぞれ0に等しく、そして式(III)



(式中、

T、M^{*}、w、x、yおよびnは、請求項1の式(I)で定義した通りである)により表される、請求項1に記載の構成物。

【請求項4】

式(I)においてcは1に等しく;pは1に等しく;かつt、aおよびbはそれぞれ0に等しく、そして式(V)

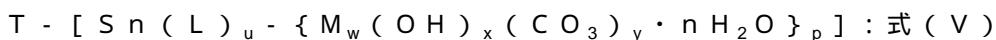


(式中、

Q、Sn、L、M、R、q、u、w、x、y、p、nおよびrは、請求項1の式(I)で定義した通りである)により表される、請求項1に記載の構成物。

【請求項5】

式(I)においてp、tおよびcは1に等しく、かつq、a、bおよびrは0に等しく、そして式(V)



(式中、

T、Sn、L、M、u、w、x、yおよびnおよびpは、請求項1の式(I)で定義した通りである)により表される、請求項1に記載の構成物。

【請求項6】

式(II)の化合物におけるq、v、およびrは全て0に等しい、請求項2に記載の構成物。

【請求項7】

請求項2または3に記載の構成物および注入に適する医薬的に許容される液体を含む、医薬的に許容される製剤。

【請求項8】

請求項1に記載の構成物および注入に適する医薬的に許容される液体を含む、医薬的に許容される製剤。

【請求項9】

qは1であり、前記製剤は、ステントに被覆されておりかつ移植に適している、請求項1に記載の構成物を含む、医薬的に許容される製剤。

【請求項10】

望ましくない癌性または感染性の組織塊の治療を必要とする動物またはヒトにおける該望ましくない癌性または感染性の組織塊を治療するための、請求項7に記載の医薬的に許容される製剤であって、

ここで、非腔内注入部位に残る注入線量の割合が、放射性同位体の2半減期後に90%超である、医薬的に許容される製剤。

【請求項11】

前記非腔内注入部位に残る注入線量の割合が、放射性同位体の2半減期後に98%超である、請求項10に記載の医薬的に許容される製剤。

【請求項12】

前記望ましくない組織塊が、骨、前立腺、肝臓、肺、脳、乳房、子宮頸部および皮膚の癌から選択されるかまたは骨髄炎である、請求項10に記載の医薬的に許容される製剤。

【請求項13】

関節炎による病変細胞の望ましくない組織塊の治療を必要とする動物またはヒトにおける該関節炎による病変細胞の望ましくない組織塊を治療するための、請求項8に記載の医

10

20

30

40

50

薬的に許容される製剤であって、

ここで、滑液腔内の注入部位に残る注入線量の割合が、放射性同位体の2半減期後に90%超である、医薬的に許容される製剤。

【請求項14】

前記滑液腔内の注入部位に残る注入線量の割合が、放射性同位体の2半減期後に98%超である、請求項13に記載の医薬的に許容される製剤。

【請求項15】

均質沈殿の手順を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の構成物を調製するプロセスであって、ここで：

放射性Sn(IV)-117m塩および/またはSm-153、Ho-166、Y-90およびLu-177から選択される放射性金属塩を、(a)80℃超の温度で尿素の存在下、または(b)室温でウレアーゼを使用する酵素触媒による、いずれかで反応させ；
いずれの反応も水性溶液中で行い、ここで非放射性塩が存在してもよく、そして場合により当該溶液は非放射性鉄またはガドリニウム塩を含有してもよい、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2011年12月21日に出願された米国仮特許出願第61/578,630号および2012年3月5日に出願された米国仮特許出願第61/606,734号に基づく2つの米国仮特許出願の利益を主張する。

【0002】

本発明は、望ましくない組織塊の非腔内領域の内部またはその近傍の場所に直接、放射性同位体構成物を投与する、すなわち、腫瘍内、髄内または骨内注入を介することによる哺乳動物およびヒトにおける望ましくない組織塊、例えば骨癌または軟組織腫瘍、の治療、あるいは滑液腔へ注入することによる関節炎の治療といった様々な疾患の治療的処置に使用する放射性構成物に関する。

【背景技術】

【0003】

放射性同位体を用いた様々な疾患の治療は、長年の関心事であり、哺乳動物またはヒトの生活の質を長引かせるのに効果的な治療をするための様々な試みがされている。この目的のため、以前から様々な構成物が試されていたが、その成功度は様々であった。これらの試みのうちいくつかを、以下に述べる。

【0004】

骨癌

米国整形外科学会によると、「毎年（米国で）120万件超の癌の新症例が診断され、そのうち約50%の腫瘍は骨格に広がるかまたは転移し得る」ということである。したがって、米国だけで50万人超の患者が転移性骨肉腫に苦しんでいるということになる。骨は、3番目に転移性疾患が起こりやすい箇所である。骨に転移する可能性が最も高い癌として乳癌、肺癌、前立腺癌、甲状腺癌、腎臓癌がある。多くの場合、骨転移部位が複数あるので、治療が困難である。疼痛、病的骨折、および高カルシウム血症が、骨転移関連の病状の主なものである。疼痛は、患者の70%において見られる最も一般的な症状である。

【0005】

原発性骨癌は、はるかに少ない（米国での2007年における推定では、新症例が2370件および死者が1330人）が、非常に侵攻性である。この種の癌は、若い患者により多く発生する。

【0006】

ヒトとは対照的に、イヌでは原発性骨癌が転移性骨癌よりも多く見られる。大きな犬だと高頻度で原発性骨癌がみられる。

【0007】

10

20

30

40

50

ヒトおよび動物における原発性骨癌は侵攻性なので、多くの場合、癌の広がりを防止するためには腫瘍領域を切除することで治療する。加えて、次に、化学療法剤を、特に肺へ転移する可能性を減少させるために使用する。

【 0 0 0 8 】

骨癌、特に転移性骨癌、に伴う疼痛については、多くの場合、麻酔薬を用いた治療が行われる。しかし、患者は、疼痛を制御するのに、麻薬の量を増加する必要がある。結果、麻薬の有害な副作用として、患者の生活の質が著しく低下する。

【 0 0 0 9 】

別の治療方法として、骨転移部位の外部ビーム照射、あるいはより最近では定位放射線治療がある。しかし、高エネルギーの電磁線照射を用いる現状の治療では、照射が腫瘍のみに届くわけではない。この治療では、一週間程度にわたる線量の照射が必要であり、また、周囲の組織を著しく損傷することなく、腫瘍に高線量の照射をすることが困難である。10

【 0 0 1 0 】

術中放射線療法（IORT）は、局所的な腫瘍破壊が可能であるが、この手順は高価であり、手術による大きな外傷も伴う。

【 0 0 1 1 】

放射性医薬の分野では、骨腫瘍を標的と出来るように、長年にわたり開発が進められてきた。骨腫瘍を標的とできる放射性医薬は診断用および治療用のいずれも、一般的に標的部分としてホスホン酸官能基を利用する。例えば、ピロリン酸塩は、Tc - 99mという診断用ガンマ線放射性同位体を骨に送達するために使用されている。この技術は、生体内での安定性がより高いため、ビスホスホネートにより取って代わられた。また、骨腫瘍の治療用放射性医薬が、1980年代と1990年代に開発されてきた。これらの中でも、アミノメチレンホスホン酸系の一連のキレートは、骨腫瘍を標的とするのに有用な別の種類の官能基を提供する。このように、エチレンジアミンテトラメチレンホスホン酸（EDTMP）は、Sm、Gd、Ho、およびY等の金属を骨に送達するのに非常に良好なキレート剤であることが示されている。20

【 0 0 1 2 】

二つの放射性医薬（両方とも放射性金属系）が、米国で骨転移の治療用に販売されている。Metastron（登録商標）（GE Healthcare Ltd. の商標）は、ストロンチウム-89（Sr-89）の塩化物塩としての形態の注入可能な溶液である。Quadramet（登録商標）（EUSA Pharmaの商標）は、サマリウム-153（Sm-153）のホスホン酸（EDTMP）キレートである。これらの薬剤は両方とも、正常な骨ならびに転移性病変に集中する。このことにより、骨髄に放射線量が届き、一時的ではあるが大幅な免疫系の低下につながる。こういう理由のため、化学療法剤が患者の治療の一部として計画されている場合、これらの薬剤は禁忌である。よって、患者は、原発性癌に対する化学療法計画を受けるのを待つ間、骨の疼痛に苦しむことがある。30

【 0 0 1 3 】

これらの利用可能なキレートを静脈内注入すると、注入量の約50%が骨に集中する。残りは効率的に腎臓で除去され膀胱に排出されるが、しかしながら、骨親和性の放射性医薬を多くの治療量で投与する場合、この除去によりかかる器官への毒性がみられる。骨腫瘍部位におけるキレート濃度は正常な骨より20倍も高いが、それでもかなりの放射線量が正常な骨にも取り込まれる。また、放射線量のごく一部しか、腫瘍に結びつかない。腎臓による急速な除去および正常な骨による取り込みのため、線量の約0.1%しか腫瘍部位に至らない。より多い線量の骨剤を投与するのは、骨髄への線量により制限される。40

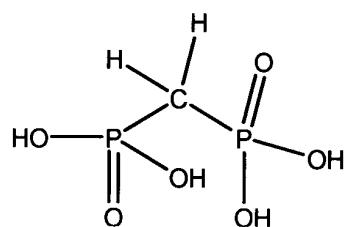
【 0 0 1 4 】

ビスホスホネートキレート剤の例として、メチレンジホスホン酸（MDP）を以下の構造で示す。

【 0 0 1 5 】

50

【化1】



MDP

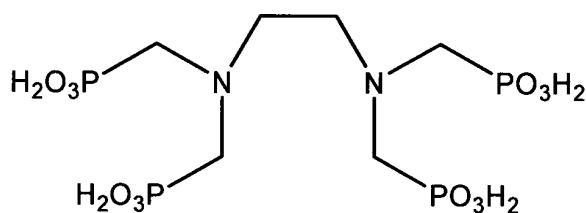
10

【0016】

2つのアミノメチレンホスホン酸キレート剤、エチレンジアミンテトラメチレンホスホン酸（EDTMP）および1，4，7，10-テトラアザシクロドデカン-1，4，7，10-テトラ（メチレンホスホン酸）（DOTMP）を、次の構造で示す。

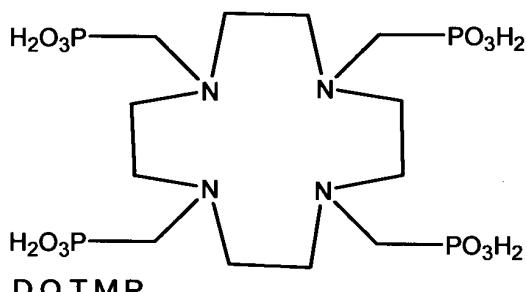
【0017】

【化2】



EDTMP

20



DOTMP

30

【0018】

今日であっても、併用治療は、骨腫瘍を消散するのに効果的でない。よって、骨癌の広がりを止めるための手足切断が未だに一般的に実施されている。転移性骨癌の場合、腫瘍の消散とは対照的に疼痛緩和および生活の質の維持を目的とすることが多い。骨癌を治療するためのより効果的な治療法が必要なのは明らかである。

40

【0019】

第二錫（Sn（IV）-117m）キレートは、静脈内注入または点滴後の骨格系における放射線量の一部が局在することにより、骨転移からくる疼痛緩和ならびに骨癌の治療および退縮に有効であると教示されていた。Sn（IV）-117mは、約14日の半減期を有し、127～129keVおよび152keVという特定エネルギーの多くの転換電子を放出して崩壊する。これらの転換電子は、ベータ線を放射する放射性核種に比べ骨髄に少ない線量を与えつつ骨腫瘍を照射するのに十分な範囲にある。また、Sn（IV）-117mは、理想的な160keVのガンマ放射を有し、容易に検出可能であり、そして従来のガンマ線検出器を用いた画像化が可能なので、インビボでの同位体の生体分布の

50

モニターが可能である。

【0020】

Srivastava et al. (米国特許第4,533,541号および第5,853,695号)は、静脈内注入または点滴後に骨格系における局在化が可能なものとして、メチレンジホスホネート(MDP)、ピロホスフェート(PYP)、エチリデンヒドロキシホスホン酸ジナトリウム(EHDP)、およびジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)のSn(IV)-117mキレートを教示している。

【0021】

Srivastava et al. (米国特許第6,231,832号および第6,503,477号)は、静脈内注入または点滴後に骨格系における局在化が可能なものとして、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、グルコン酸塩、およびグルコヘプトン酸といったポリヒドロキシカルボン酸塩のSn(IV)-117mキレートを教示している。10

【0022】

Srivastava et al. (米国特許第6,004,532号)は、静脈内注入または点滴後の癌関連骨痛の緩和および骨腫瘍の治療のために、DTPAのSn(IV)-117mキレートの使用を教示している。

【0023】

Atkins, et al., J. Nucl. Med. 36, 725-729 (1995)およびKrishnamurthy, et al., J. Nucl. Med. 38, 230-237 (1997)は、それぞれ、Sn(IV)-117mDTPA製剤の静脈内注入後の疼痛緩和のためのSn(IV)-117mDTPAキレートを使用したフェーズ(I)試験について報告している。20

【0024】

Srivastava et al., Clin. Cancer Res. 4, 61-68 (1998)は、転移性骨痛の治療のためのフェーズI/II臨床試験におけるSn(IV)-117mDTPAの使用について報告している。

【0025】

骨痛および骨癌を治療するためのより効果的な治療が依然として必要なのは明らかである。30

【0026】

近接照射療法

外部の放射線からビームを治療領域に向ける外部ビーム放射線療法とは対照的に、近接照射療法は、治療を必要とする領域内部またはその隣接部に放射線源を配置する放射線療法の一形態である。従来の近接照射療法は、しばしば密封線源放射線療法またはエンドキュリー療法と呼ばれ、通常、局在化した前立腺癌及び頭頸部の癌を治療するのに用いられる。放射線源を皮膚の近くに配置することにより、表在腫瘍を治療できる。間隙近接照射療法は、放射線源を組織中に挿入するものである。腔内近接照射療法は、放射線源を既存の体腔に配置する。脈管内近接照射療法は、放射線源と共にカテーテルを血管内に配置する。40

【0027】

これらの場合の多くは、放射性材料が金属ケーシング内に密封またはカプセル化されている。このケーシングのため、殆どの放射線源は、放射線が外側ケーシングを貫通し放射線量を周囲組織に送達できるような電磁気放射線(すなわち、X線及びガンマフォトン)を放出する放射性核種である。このカプセル化をしないと、放射性同位体の投与により、放射性同位体が体内の他の領域に移動し、患者が副作用を起こす可能性がある。ベータ(β)及びアルファ(α)放射体のような粒子放出性の放射性核種は、かなりの線量がかかる金属ケーシングを貫通しないため、この用途に使用することは稀である。しかし、ガンマフォトンが所望の治療領域を超えて貫通してしまう多くの場合、ひどい副作用が生じてしまう。このため、放射線を送達するより特別な方法が必要である。

【0028】

前立腺とは男性生殖器系の腺であって、膀胱の直下かつ直腸の前側にある。クルミ程度の大きさであって、尿道を囲んでいる。米国がん協会は、2007年に米国内において前立腺癌の新症例が約218,890件及び死亡者が約27,050人と推定した。治療の選択肢として、手術、外部放射線治療及び近接照射療法がある。多くの場合、周囲組織への損傷がより少ないとから、近接照射療法が好ましい選択となっている。しかしながら、この用途において選択される放射性同位体はガンマ()放射体であるため、望まない放射線量を周囲組織に送達してしまうという問題が残る。

【0029】

従来の近接照射療法に用いられる放射線源は、例えば、「シード(s e e d)」又はワイヤに密封されるか、あるいは金属ケーシング内にカプセル化され、密封線源と呼ばれる。逆に、非密封線源とは、例えば、シードまたはワイヤに密封され、あるいは金属ケーシング内にカプセル化されないもののことである。永久前立腺近接照射療法では、前立腺に60～120個の米粒サイズの放射性シードを前立腺に移植する。放射性シードの一種は、半減期が59.4日であるI-125系であり、約30KeVの複数のX線を放射する。最近では、より半減期が短い代替物として、半減期が9.7日であって、約30KeVのX線を放射するCs-131が提案されている。また、半減期が17日であって、約20KeVのX線を放出するPd-103も用いられている。他の選択肢として、半減期が73.8日であって、468KeVでガンマ線を放出するIr-192がある。Ir-192は、前立腺の異なる部位に異なる線量を与えるのに使用できる。これら全ての同位体は、前立腺を超えて貫通し正常の組織にまで電磁放射線を放出してしまい、結果、性交不能症、排尿障害及び腸管障害等の問題を引き起こしてしまう。多くの場合シードは定位置に留まるものの、一部の患者ではシードが通常、尿道や膀胱に移動してしまう。

10

20

30

【0030】

手術後に残ってしまった癌細胞を破壊するために、近接照射療法が用いられることがある。例えば、MammoSite(商標登録)Radiation Therapy System(Hologic, Inc.の商標)という名の技術を用いて、乳癌患者を治療することができる。この技術では、腫瘍を除去した後の胸部の領域にバルーンカテーテルを挿入する。バルーンを膨張させ、ワイヤについた小さなビーズを介して放射線を送達する。同様に、I-125の放射性溶液を充満させたバルーンカテーテルを用いて、脳腫瘍の切除後の周囲空間を治療することができる。この技術をGliaSite(商標登録)Radiation Therapy System(例えば、Cytotec Corp.の商標、米国特許第6,315,979号)という。これらの場合、バルーンによって全身に放射能が行き渡るのを防がれる。また、用いられる放射性同位体は、貫通性の電磁放射線(すなわち、X線又はガンマ線)を放出するものである。

30

【0031】

ベータ線を放出する放射性同位体は、近接照射療法に分類できる分野で用いられている。例えば、肝癌は近接照射療法の様式で治療してきた。選択的内部照射療法(SIRT)と呼ばれるこの技術では、血液供給を介して腫瘍に放射性分子が送達される。放射性分子はカテーテルを介して肝動脈、門脈又はこれらの血管のいずれかの分岐部に位置する。腫瘍に供給するため血管分岐部までカテーテルを誘導し、そしてミクロスフェアを注入する。放射性ミクロスフェアが腫瘍及び周辺組織の毛細管床に捕捉され、これにより、より標的とする放射線量が腫瘍に到達する。現在、このような手法を取り入れているのは、TheraSphere(商標登録)(MDS Nordion, Inc.の商標)及びSIR-Spheres(商標登録)(SIRTEX(商標登録)Medicalの商標)の2つの製品であり、両方ともY-90で標識されたミクロスフェアである。TheraSpheresは、直径 $25 \pm 10 \mu\text{m}$ のガラスミクロスフェアであって、主に推定直径 $8 \sim 10 \mu\text{m}$ の腫瘍末端小動脈に捕捉される。SIR-Spheresは、直径約 $32 \mu\text{m}$ の樹脂系ミクロスフェアである。これら両方の製品の問題の1つとして、放射性ミクロスフェアの一部が肺等の他の組織に移動してしまい、望ましくない副作用が生じうると

40

50

いうことがある。

【0032】

癌細胞を治療するため、キトサンに結合したHo-166も提案されている。J. Nucl. Med. 39(12), 2161-6(1998 Dec)において、肝動脈を介して当該化合物を投与することにより肝癌を治療する方法が記載されている。しかしながら、肺への放射能の「分流(shunting)」がまた問題となる。更に、これは、腫瘍への血液供給量を決定し、そして選択した血管を介して粒子を送達しなくてはならないという煩わしい技術である。

【0033】

Kyker et al., Federation Proc. 13, 245-246 (1954), Lewin, et al., J. Nat. Cancer Inst. 15, 131-143 (1954)、およびAndrews et al., International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy, 10, 122 (1956)では、体内のその場で放射性コロイドを形成することにより癌を治療する試みについて記載されているが、その成功は限られたものである。

【0034】

温熱療法

温熱療法は、癌細胞を破壊するために身体の標的部分の温度を上昇させる手順である。通常、おおよそ42~46の範囲の温度を用いる。外部から印加された磁界の作用によりこのような温度範囲を得るために磁性酸化鉄粒子が用いられてきた。磁性酸化鉄粒子による利点は、加熱工程を、腫瘍部位に局在化できることである。粒子の「加熱電位」は、粒子のサイズおよび形状に強く依存するのでこれらのパラメータを最適化しなければならないと報告されている。多くの場合、10~50nmの範囲の粒径が用いられる。Eileen Gribouski and Rafael Jaimes (The Use of Iron-oxide Nanoparticles for Hyperthermia Cancer Treatment and Simultaneous MRI Monitoring -A major Qualifying Project Submitted to the Faculty Of Worcester Polytechnic Institute, April 30th, 2009)は、磁性酸化鉄粒子を治療部位に直接注入する「磁気塞栓温熱療法」を含むと腫瘍治療に効なことが示された。粒子が交流磁場に曝されると、それらがエネルギーを吸収し、磁性粒子の領域の温度を上昇させる。この技術は、選択性が高いので有効である。温熱療法プロセスは、他のがん治療と併用して行う必要があると報告されている[例えば、Pedro Tartaj et al., "The Preparation of Magnetic Nanoparticles for Applications in Biomedicine," J. Phys. D: Appl. Phys., 36, R182-R197 (2003)]。

【0035】

関節炎

関節リウマチは、罹患した関節の内側を覆う滑膜が慢性的に炎症するという特徴がある一般的な疾患である。また、関節リウマチは自己免疫疾患として分類される。多くの場合、複数の関節が、関節リウマチに関わる。関節リウマチの重症な症例に対する現在の治療法には、滑膜の除去、例えば、滑膜切除術が挙げられる。外科的な滑膜切除術には、外科手術そのもののリスク、および外科医が、膜のすべてを削除できない場合が多いという事実等、多くの制限がある。残った病変組織は、最終的に再生し、手術により緩和しようとしたのと同じ症状を引き起こすことがある。

【0036】

放射線滑膜切除術は、病変滑膜へ放射性化合物を注入することにより行われる放射線による病変滑膜組織の切除である。当初の放射線滑膜切除術を行う試みは、使用した放射性

10

20

30

30

40

50

構成物が不安定であること、および滑膜から周囲の健康な組織へのこの化合物が漏れることが障壁であった。易変性放射性核種複合体が不安定なため、放射性核種がコロイド複合体から放出され、そして放射性核種が周囲の軟組織に保持されるという結果となった。放射性化合物が注入部位から大量に漏れて、正常組織が危険な放射線レベルにまで被ばくした。このような制限があるため、漏れが最小となる新たな放射性標識構成物が模索されていた。

【0037】

Deutch et al. (WO 9105570 A1号) は、アルブミンマイクロスフェア、硫黄コロイド、またはガラスピーズに付着させた Re - 188 または Re - 186 の使用について教示しており；Simon et al. は、あらかじめ調製した粒子に吸着させた Sm - 153 、 Ho - 166 、 Y - 90 、および Lu - 177 などの希土類元素同位体の使用について教示しており (米国特許第5,300,281号) ；Day et al. (米国特許第4,889,707号) は、ベータ線放出放射性同位体を含有する生分解性ガラス材料の使用について教示しており；Brodack et al. (米国特許第5,320,824号) は、様々な放射性核種が付着した粒子について教示し、またヒドロキシアパタイトの小さなコロイド粒子が非コロイド粒子に凝集し関節炎の治療に有用になり得ることについても教示しており；そして Brodack, et al. (WO 9701304 A1号) は、治療用放射性核種を含有する常磁性粒子の使用について教示している。

【0038】

Srivastava et al. (米国特許第6,231,832 B1号および第6,503,477 B1号) は、関節リウマチおよび変形性関節症を含む様々な骨 / 関節疾患に起因する疼痛の治療用として異なる Sn (Sn⁴⁺) - 117m キレートの使用について教示している。好ましいキレート剤には、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、グルコン酸塩およびグルコヘプトン酸塩などのポリヒドロキシカルボン酸塩が挙げられる。

【0039】

Lieberman et al. (米国特許第4,906,450号) は、水酸化第二鉄の巨大凝集体の担体中に放射性核種である水酸化 Sn (II) - 121 の使用をすることについて教示している。Sn (IV) - 117m とは対照的に、Sn - 121 はガンマフォトンを持たず、そして従来のガンマ線検出器を用いて容易に検出および画像化ができない。

【0040】

米国特許第4,752,464号、第4,849,209号および第3,906,450号には、放射性核種が水酸化鉄マトリックス内に捕捉された放射性コロイドを含む構成物が記載されている。これらの放射性コロイドは、例えば、関節リウマチにおける病変滑膜の切除等の放射線による切除処置において有用である。しかし、放射性コロイドの使用は、依然として、注入部位、例えば、滑膜、から周囲の正常組織へ大量の放射能の漏れを引き起こし、正常組織を望ましくない量の放射線に曝すことになる。漏れの補償のために、短い半減期を有する放射性金属、例えば2.3時間の半減期を有するジスプロシウム - 165 (Dy - 165) が、治療用放射性核種としての使用に提案されている。その短い半減期のため、Dy - 165 の放射能のほとんどは、大量の漏れが発生する前に減衰するので、正常組織への放射線量が最小限になる。

【0041】

しかし、短い半減期を有する放射性金属を使用すると、2つの重大な点で治療用の放射線による処置の有用性が制限される。1つ目は、短い半減期の同位体を用いて調製した放射性構成物は、離れた位置へ送達される間に崩壊するので、かなりの量の放射能が失われるということである。2つ目は、短い半減期を有する放射性金属を含有する構成物での治療用量を達成するために、大量の放射性物質を使用しなければならないということである。その結果、臨床担当者は、大量の放射性物質を取り扱う必要があり、そしてこれらの担

10

20

30

40

50

当者は何度も被ばくするので安全性の問題が生じる。

【0042】

変形性関節症は、最も一般的な種類の関節炎であり、関節軟骨の摩耗によって引き起こされる。軟骨の喪失およびその後の骨と骨との摩擦によりかなりの痛みとなる。変形性関節症は通常、1つの関節で始まる。変形性関節症の治療は、疼痛の緩和が焦点となる。非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D）、コルチゾンおよびヒアルロン酸注射、マッサージ、およびその他の治療が、通常、疼痛を制御するのに用いられる。滑膜膜の炎症は、変形性関節症を有する個体の重要な要因となり得る。D i m i t r i o s C h a t z o p o u l o s , e t al . [N u c l e a r M e d i c i n e C o m m u n i c a t i o n s , 30 (6) , 472 - 479 (2009)] は、Y - 90 を使用する滑膜切除術 10 は、変形性関節症による膝の痛みおよび滑膜炎症を有するかなりの数の患者に有益な治療効果を発揮すると報告しており、そして放射線による滑膜切除術は変形性関節症を治療するための選択肢の一つであると考えている。

【0043】

上記の議論から明らかなように、様々な疾患における望ましくない細胞を切除するためのより良い技術が必要である。近接照射療法および関節炎の一般的な分野では、腫瘍および関節炎の部位に放射性同位体を送達する方法をより有効にするには、非標的組織への放射線量はほとんど無くしつつ治療領域に特異的に放射線量を与えることが必要である。明らかに、そのように改善された技術が、ヒトおよび動物におけるこれら様々な疾患を治療するのに望まれる。 20

【発明の概要】

【0044】

本発明は、下記式（I）により表される非密封放射性医薬的に許容される構成物を提供する。

$$Q_{q} - T_{t} - \underline{A}_{a} - \underline{B}_{b} - \underline{C}_{c} - R_{r} : \text{式 (I)}$$

（式中、

Q は、A_a-B_b-C_c要素とは異なる材料の基質であり、ここでこの基質にはA_a-B_b-C_c要素が堆積または付着しており；かつ、この基質は医薬的に許容されているかまたは医薬的に許容されるように被覆されているかのいずれかである注入可能または移植可能な基質であり； 30

q は 1 または 0 に等しく、ここで 1 はこの要素が存在することを意味し、そして 0 はこの要素が存在しないことを意味し；

T は、非放射性の水酸化鉄、酸化鉄、ガドリニウム水酸化物またはガドリニウム酸化物であり；

t は 1 または 0 に等しく、ここで 1 はこの要素が存在することを意味し、そして 0 はこの要素が存在しないことを意味し；

A は、J_vM^{*}_w(O H)_x(C O₃)_y(A N)_z · n H₂O (式中、

J は、ヒドロキシ炭酸塩化合物を形成可能なランタニド金属イオンであり；

v は 0 より大きいかまたは等しく；

M^{*} は、放射性 Sm - 153 、 Ho - 166 、 Y - 90 、もしくは Lu - 177 またはそれらの混合物であり、ここでこれらの各非放射性希土類金属が通常存在し； 40

w 、 x および y はそれぞれ独立して 0 より大きく；

A N は、医薬的に許容されるアニオン性部分であり；かつ

z および n はそれぞれ独立して 0 より大きいかまたは等しい) であり；

a は 1 または 0 に等しく、ここで 1 はこの要素が存在することを意味し、そして 0 はこの要素が存在しないことを意味し；

B は、M^{*}_w(O H)_x(C O₃)_y · n H₂O (式中、

M^{*} は、放射性 Sm - 153 、 Ho - 166 、 Y - 90 、もしくは Lu - 177 またはそれらの混合物であり、ここでこれらの各非放射性希土類金属が通常存在し；

w 、 x および y はそれぞれ独立して 0 より大きく；かつ

10

20

30

40

50

n は 0 より大きいかまたは等しい) であり;
 b は 1 または 0 に等しく、ここで 1 はこの要素が存在することを意味し、そして 0 はこの要素が存在しないことを意味し;

C は、 $S_n(L)_u - \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p$ (式中、

S n は、放射性錫 (IV) - 117m であるが、非放射性錫同位体も含有しており;

L は、 $S_n(L)_u$ が含水酸化第二錫、水酸化第二錫、もしくはオキシ水酸化第二錫となるような含水酸化物、水酸化物、もしくはオキシ水酸化物、またはそれらの混合物であり;

u は 0 より大きく;

M は、希土類種金属、またはその混合物であり、ここで M はさらに Y - 90、Sm - 153、Ho - 166、もしくは Lu - 177、またはそれらの混合物からなる群より選択される放射性希土類種金属を含むことがあり; 10

w 、 x および y はそれぞれ独立して 0 より大きく;

n は 0 より大きいかまたは等しく; かつ

p は 1 または 0 に等しく、ここで 1 はこの要素が存在することを意味し、そして 0 はこの要素が存在しないことを意味する) であり;

c は 1 または 0 に等しく、ここで 1 はこの要素が存在することを意味し、そして 0 はこの要素が存在しないことを意味し;

R は、 $A_a - B_b - C_c$ 要素とは異なる組成の物質を含む被覆材であり、これは $A - B_b - C_c$ を被覆し、そして、 q が 1 である場合、基質 Q をも被覆し、そして得られる被覆された構成物は注入用として医薬的に許容されており; かつ 20

r は 1 または 0 に等しく、ここで 1 はこの要素が存在することを意味し、そして 0 はこの要素が存在しないことを意味し;

但し、 a 、 b および c のうちたった 1 つのみが 1 に等しく、他は 0 と等しく(すなわち A 、 B 、もしくは C のうちたった 1 つのみが存在する); q もしくは t のいずれか一方が 1 に等しい場合、他方は 0 に等しく(すなわち Q もしくは T の一方のみが場合により存在してもよい); u 、 v 、 w 、 x 、 y および z の各々は、電気的中性が得られるような小さな小数値を含む数値であり; そして n は任意の水和水となるように 0 より大きいかまたは等しい)。

【0045】

30

製剤化された医薬的に許容される式 (I) の構成物は、通常、かかる治療を必要な動物またはヒトへの注入用に、水または塩水などを用いて医薬的に許容される液体として製剤化されるコロイド、懸濁液またはスラリーであり得る。このような製剤には、1つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、懸濁助剤、防腐剤、結晶成長調整剤または緩衝剤が存在してもよい。しかし、この構成物に Q が存在する場合(例えば、ステント)、これは移植用に有用であり得る。

【0046】

本発明は、非密封放射性で医薬的に許容される式 (I) で定義される構成物、および様々な疾患の治療方法におけるその使用を提供する。製剤化された放射性の式 (I) の構成物は、望ましくない組織を切除する目的で、非密封放射線源から病変細胞部位、例えば、軟組織および骨の両方における感染性および癌性の腫瘍を含む望ましくない組織塊ならびに関節炎など、へ比較的大量の放射線量を送達できる。また、本発明は、副作用を最小限に抑えるために、非標的組織への放射線量を最小にする。 40

【発明を実施するための形態】

【0047】

本明細書で使用する用語は、特定の実施形態を説明する目的のみであり、限定する意図ではないことが理解される。本明細書で使用するように、単数形「 a 」、「 a_n 」、および「 $t h e$ 」は、内容が明示しない限り複数の指示対象を含む。本明細書で使用する用語集における次の用語は、以下に定義する通りで、それらの用語は単数形であっても複数を含む意図である。 50

【0048】

様々な見出しあは、読みやすくする目的で付すものであり、参照する主題の全態様についての位置づけ以外を除外するものではなく、かかる議論の位置づけを限定するものとして解釈すべきではない。

【0049】

また、特定の米国特許およびPCT公開出願を、参照により援用する。ただし、かかる特許の記載は本明細書で説明した他の表現との間に矛盾が生じない程度において、参照により援用する。かかる矛盾が生じた場合、参照により援用する米国特許またはPCT出願中のこのような矛盾する記載は、特別に本特許に援用しない。

【0050】

用語集

被覆材は、ある物質からなる層であり、他の物質を被覆するものを意味する。

CTは、コンピュータ断層撮影法、通常、X線コンピュータ断層撮影法を意味する。

hrは、時間を意味する。

ヒドロキシ炭酸塩要素は、式(IV)および式(V)において定義した $M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O$ を意味する。

腔内は、洞または腹膜といった既存の体腔内部を意味する。

mCiは、ミリキュリーを意味する。

μCi は、マイクロキュリーを意味する。

μL は、マイクロリットルを意味する。

minは、分を意味する。

MRIは、磁気共鳴イメージングを意味する。

MURRは、ミズーリ大学研究炉を意味する。

非腔内は、洞または腹膜といった既に存在する体腔の内部以外を意味する。

非密封は、例えば、「シード」またはワイヤ、あるいは金属ケーシング内にカプセル化されていない線源を意味する。

PETは、ポジトロン放出断層撮影法を意味する。

希土類種金属は、Sm、Ho、Lu、およびYを意味する。

放射性ヒドロキシ炭酸塩は、式(I)および式(II)において定義した $J_v M_w^*(OH)_x(CO_3)_y(AN)_z \cdot nH_2O$ 要素を意味する。

放射性Sn要素は、式(I)、式(IV)、および式(V)においてCで定義した $Sn(L)_u - \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p$ を意味し、そしてSnは、非放射性Sn同位体をも含有する放射性錫(IV)-117mを意味する。

secは、秒を意味する。

基質は、異なる材料が堆積または付着される表面を意味する。

【0051】

構成物

本発明は、非密封放射性で医薬的に許容される、下記式(I)で表される構成物を提供する。

$Q_q - T_t - A_a - B_b - C_c - R_r$: 式(I)

(式中、

Qは、 $A_a - B_b - C_c$ 要素とは異なる材料の基質であり、ここでこの基質には $A_a - B_b - C_c$ 要素が堆積または付着しており；かつ、この基質は医薬的に許容されているかまたは医薬的に許容されるように被覆されているかのいずれかである注入可能または移植可能な基質であり、Qの例として、アルミナ、シリカ、チタン酸バリウム、金属酸化物および水酸化物（例えば、酸化鉄、水酸化鉄、二酸化チタン、ガドリニウム水酸化物、および酸化イットリウム）、ポリスチレンラテックス、ヒドロキシアパタイト[例えば、 $Ca_5(PO_4)_3OH$]、ならびにマグネタイト(Fe_3O_4)、マグヘマイト(ガンマ Fe_2O_3)、およびヘマタイト(アルファ Fe_2O_3)を含む磁性粒子、ポリスチレン-ポリメタクリレートコポリマー、ポリ(乳酸)粒子、DL-ラクチド/グリコリドコポリマー、ステント、シ

10

20

30

40

50

ヤント、または - C O O H、アルキル - O H、アクリレート、S i O₂、およびポリエチレングリコール (P E G) などの表面修飾を有する様々なこれらの粒子の誘導体が挙げられるがこれらに限定されず；

T は、非放射性の鉄および / またはガドリニウムの水酸化物および / または酸化物であり；

A は、J_vM_w^{*}(O H)_x(C O₃)_y(A N)_z · n H₂O であり

B は、M_w^{*}(O H)_x(C O₃)_y · n H₂O であり

C は、S n(L)_u - { M_w(O H)_x(C O₃)_y · n H₂O }_p であり

R は、A_a-B_b-C_c とは異なる組成の物質を含む被覆材であり、これはA_a-B_b-C_c を被覆し、そして、q が 1 である場合、基質 Q をも被覆し、そして得られる被覆された構成物は注入用として医薬的に許容されており、かかる被覆材の例として、ポリ(乳酸)および D L - ラクチド / グリコリドコポリマー、ポリエチレングリコール (P E G)。ヒドロキシアパタイト、および様々な有機もしくは無機ポリマーおよび誘導体が挙げられるがこれらに限定されず；

J は、蛍光ガドリニウム、ユーロピウム、およびエルビウム等の、ヒドロキシ炭酸塩化合物を形成可能なランタニド金属イオンであり；

M^{*} は、放射性 S m - 1 5 3、H o - 1 6 6、Y - 9 0、もしくは L u - 1 7 7 またはそれらの混合物であり、ここでそれらの各非放射性希土類種金属が通常存在し；

M は、希土類種金属、またはその混合物であり、ここで M はさらに Y - 9 0、S m - 1 5 3、H o - 1 6 6、もしくは L u - 1 7 7、またはそれらの混合物からなる群より選択される放射性希土類種金属を含むことがあり；

A N は、医薬的に許容されるアニオン性部分であり、例として硝酸塩、塩化物、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、フッ化物、硫酸塩、およびシウ酸塩が挙げられるがこれらに限定されず；

S n は、放射性錫 (I V) - 1 1 7 m であるが、非放射性 S n 同位体も含有しており；

L は、S n(L)_u が含水酸化第二錫、水酸化第二錫、もしくはオキシ水酸化第二錫となるような含水酸化物、水酸化物、もしくはオキシ水酸化物、またはそれらの混合物であり；

q、t、a、b、c、r および p は 1 または 0 に等しく、ここで 1 はこの要素が存在することを意味し、そして 0 はこの要素が存在しないことを意味し；

w、x、y および u は 0 より大きく；

v、z および n は 0 より大きいかまたは等しく；

但し、a、b および c のうちたった 1 つのみが 1 に等しく、他は 0 と等しく（すなわち A、B、もしくは C のうちたった 1 つのみが存在する）； q もしくは t のいずれか一方が 1 に等しい場合、他方は 0 に等しく（すなわち Q もしくは T の一方のみが場合により存在してもよい）； u、v、w、x、y および z の各々は、電気的中性が得られるような小さな小数値を含む数値であり； そして n は任意の水和水となるように 0 より大きいかまたは等しい。）

【 0 0 5 2 】

本発明は、非密封放射性で医薬的に許容される式 (I) で定義される構成物、ならびに望ましくない組織を殺傷する目的で、非密封放射線源から例えば、軟組織および骨の両方における感染性および癌性の腫瘍を含む望ましくない組織塊ならびに関節炎などの病変した細胞部位へ比較的大量の放射線量を送達できる様々な疾患の治療方法を提供する。また、本発明は、副作用を最小限に抑えるために、非標的組織への放射線量を最小にする。これらの特性は検討してきた技術に勝る利点を提供する。

【 0 0 5 3 】

本発明の一態様は、金属ヒドロキシ炭酸塩構成物を含む非密封放射性で医薬的に許容される構成物であって、ここで上記ヒドロキシ炭酸塩化合物における放射性金属は、イットリウム - 9 0、サマリウム - 1 5 3、ホルミウム - 1 6 6、もしくはルテチウム - 1 7 7 、またはそれらの混合物であり、ここで各非放射性金属ヒドロキシ炭酸塩が通常存在し、

10

20

30

40

50

そしてそれらの誘導体および／または修飾物は下記式(II)に定義する通りである、非密封放射性で医薬的に許容される構成物を提供する。

【0054】

より具体的には、本発明は、 a は1に等しく、そして t 、 b および c は0に等しく（すなわち $Q_q - \underline{A} - R_r$ ）、下記式(II)により表される、医薬的に許容される式(I)の構成物を提供する。

$$Q_q - [J_v M^*_w(OH)_x(CO_3)_y(AN)_z \cdot nH_2O] - R_r : 式(II)$$

(式中、

Q 、 J 、 M^* 、 AN 、 R 、 q 、 v 、 w 、 x 、 y 、 z および n は式(I)に定義の通りである。)

10

【0055】

本発明の別の一態様は、非密封で共沈した放射性であり、下記式(III)に定義される放射性金属ヒドロキシ炭酸塩構成物を含む、医薬的に許容された凝集構成物を提供する。

【0056】

より具体的には、本発明は、 t および b はいずれも1に等しく；かつ q 、 a 、 c および r は全て0に等しく（すなわち $T - \underline{B}$ ）、下記式(III)により表される、医薬的に許容される式(I)の構成物を提供する。

【0057】

$$T - [M^*_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O] : 式(III)$$

(式中、

T 、 M^* 、 w 、 x 、 y 、および n は式(I)に定義の通りである。)

20

【0058】

本発明の別の一態様は、下記式(IV)および式(V)で定義される $Sn(IV) - 117m$ を含む非密封放射性で医薬的に許容される構成物、ならびに、関節炎部位の治療および／または疼痛緩和の目的で、かかる構成物から当該関節炎部位へ比較的大量の放射線量を送達できる様々な疾患を処置する治療方法を提供する。また、本発明は、副作用を最小限に抑えるために、非標的組織への放射線量を最小にする。

【0059】

本発明の別の一態様は、下記式(IV)で定義される放射性 $Sn(IV) - 117m$ 構成物を含む非密封放射性で医薬的に許容される構成物を提供する。

30

【0060】

より具体的には、本発明は、 c は1に等しく；かつ t 、 a および b はそれぞれ0に等しく（すなわち $Q_q - \underline{C} - R_r$ ）、下記式(IV)により表される、医薬的に許容される式(I)の構成物を提供する。

【0061】

$$Q_q - [Sn(L)_u - \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p] - R_r : 式(IV)$$

(式中、

Q 、 Sn 、 L 、 M 、 R 、 q 、 u 、 w 、 x 、 y 、 n 、 p および r は式(I)に定義の通りである。)

40

【0062】

本発明の別の一態様は、非密封で共沈した放射性であり、下記式(V)に定義される放射性 $Sn(IV) - 117m$ 構成物を含む、医薬的に許容された凝集構成物を提供する。

【0063】

より具体的には、本発明は、 t および c はいずれも1に等しく；かつ q 、 a 、 b および r は全て0に等しく（すなわち $T - \underline{C}$ ）、下記式(V)により表される、医薬的に許容される式(I)の構成物を提供する。

【0064】

$$T - [Sn(L)_u - \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p] : 式(V)$$

(式中、

50

T、S n、L、M、u、w、x、y、n および p は式(I)に定義の通りである。)

【0065】

式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)および式(V)の水性構成物は、通常、注入用に、水または塩水などを用いて医薬的に許容される液体として製剤化されるコロイド、懸濁液またはスラリーであり、これには1つ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、懸濁助剤、防腐剤、結晶成長調整剤または緩衝剤が存在してもよい。しかし、この構成物にQが存在する場合(例えば、ステント)、これは移植用に有用であり得る。

【0066】

本発明の一態様は、非腔内の望ましくない組織塊または関節炎の治療を必要とする動物またはヒトにおける非腔内の望ましくない組織塊または関節炎の治療的処置のための構成物および方法に関する。より具体的には、本発明は、イットリウム-90ヒドロキシ炭酸塩および/またはサマリウム-153ヒドロキシ炭酸塩および/またはホルミウム-166ヒドロキシ炭酸塩および/またはルテチウム-177ヒドロキシ炭酸塩粒子を含み、ここで、通常、非放射性イットリウムヒドロキシ炭酸塩および/またはサマリウムヒドロキシ炭酸塩および/またはホルミウムヒドロキシ炭酸塩および/またはルテチウムヒドロキシ炭酸塩の各々もまた存在する、式(II)および式(III)の構成物を提供する。好み組み合わせは、医薬的に許容される水性媒体において：非放射性イットリウムヒドロキシ炭酸塩と放射性イットリウム-90ヒドロキシ炭酸塩との共存；非放射性サマリウムヒドロキシ炭酸塩と放射性サマリウム-153ヒドロキシ炭酸塩との共存；非放射性ホルミウムヒドロキシ炭酸塩と放射性ホルミウム-166ヒドロキシ炭酸塩との共存；非放射性ルテチウムヒドロキシ炭酸塩と放射性ルテチウム-177ヒドロキシ炭酸塩との共存；ならびにそれらの特定の修飾物および誘導体である。

10

【0067】

本発明の一つの方法では、非腔内の望ましくない組織塊(例えば、癌)の治療を必要とする動物またはヒトにおける非腔内の望ましくない組織塊の内部またはその近傍の1つ以上の場所に投与される治療的有効量の式(II)および式(III)の構成物を使用する。本発明の別の方法では、関節炎を治療するために滑液腔の内部またはその近傍の1つ以上の場所に投与される治療的有効量のこれらのヒドロキシ炭酸塩を使用する。いずれの方法においても、治療は、動物(例えば、BALB/cマウスまたはSprague Dawleyラット)の解剖により得られる生体局在データによる決定において、線量の大部分が注入部位に残る(放射性同位体の二半減期後において、線量の約90%超が当該部位に残る；より好みしくは、放射性同位体の二半減期後において、線量の約95%超が当該部位に残る；そして最も好みしくは、放射性同位体の二半減期後において、線量の約98%超が当該部位に残ると定義する)ように行い；ここで、これらの値は、放射性崩壊に対し補正されたものである。また、非標的器官および組織における放射能の堆積が治療の安全性および有効性に影響を与える可能性について評価することも重要である。理想的には、マウスでは(対側大腿骨を含む)屠体内に残るのが約1%未満、肝臓および腎臓に残るのが約0.2%未満、ラットでは骨格構造中に残のが約1%未満、そして、肝臓および腎臓に残のが約0.2%未満である。(右後肢の腓腹筋への注入が非腔内腫瘍のモデルとして使用されている)マウスの場合、放射能が100%となるように屠体全体を含む全組織および寝具を回収した。(滑液腔に直接注入した)ラットの場合、体が大きく、屠体全体の計測ができなかった。よって、血液、筋肉、および骨(対側大腿骨)の試料を採取し、それらの組織の総質量を計算した。組織塊は、文献[Henry H. Donaldson, The Rat: Reference Tables and Data for the Albino Rat and the Norway Rat, (1915)]におけるデータに適合する式を用い、ラットの体重に基づいて算出した。

20

【0068】

治療的有効量の投与は、構成物を所望の部位へ直接投与することによって行われる。当該部位に送達された放射能は、その領域に治療的放射線量をもたらすのに十分な時間、投

30

40

50

与部位に残る。全身投与のアプローチと比較して、投与した放射能の総量は非常に小さく、そして治療領域の外に浸出する放射性同位体の量が最小限であり；従って、正常組織への放射線量をほとんどまたは全くなくすことが実現される。

【 0 0 6 9 】

放射性同位体構成物の投与は、マイクロシリンジ又は小型ポンプ等の少量の流体を送達可能な他の装置を介して行うことができる。骨腫瘍を治療するための本発明の一実施形態では、小型ドリルを用いて、骨内に1つ以上の孔を作成し、これによりカテーテルがこの孔を介して挿入可能になり、少量の流体を送達可能な装置を使用して線量を送達する。他の実施形態では、線量を送達するのにマイクロシリンジを使用できる。

【 0 0 7 0 】

本発明の放射性同位体には、望ましくない組織塊の部位に治療量の電離放射線を堆積できる粒子放出性の同位体が含まれる。

【 0 0 7 1 】

本発明の別の一態様は、式(IV)および式(V)で定義されるSn(IV)-117m構成物を含む非密封放射性医薬的許容される構成物、ならびに関節炎の部位を治療するおよび/または疼痛を緩和する目的で、当該構成物から関節炎の部位へ比較的大量の放射線量を送達できる様々な疾患の治療方法を提供する。哺乳動物またはヒトの治療は、治療的有効量の式(IV)および式(V)の構成物を用いて、滑液腔の内部またはその近傍に当該構成物を投与することにより行われる。また、本発明は、副作用を最小限に抑えるために、非標的組織への放射線量を最小にする。

10

【 0 0 7 2 】

より具体的には、本発明は、医薬的に許容される、非密封放射性の式(IV)のSn(IV)-117m構成物および式(V)の凝集構成物を含む。

【 0 0 7 3 】

本発明の一つの方法では、関節炎を治療するおよび/または疼痛を緩和するために滑液腔内部またはその近傍の1つ以上の場所に投与される治療的有効量のこれらの式(IV)および式(V)のSn(IV)-117m構成物を使用する。治療は、線量の大部分が注入部位に残るように（先に定義したように）行う。治療的有効量の投与は、式(IV)および式(V)の構成物を関節炎の部位へ直接投与することによって行われる。送達された放射能は、その領域に治療的放射線量をもたらすのに十分な時間、投与部位に残る。全身投与のアプローチと比較して、投与した放射能の総量は非常に小さく、そして治療領域の外に浸出する放射性同位体の量が最小限であり；従って、正常組織への放射線量をほとんどまたは全くなくすことが実現される。

20

【 0 0 7 4 】

投与方法

具体的には、本発明は、治療的有効量の医薬的に許容される、非密封で製剤化された式(II)および式(III)の放射性同位体構成物を全身投与することなく、直接、滑液腔または望ましくない組織塊等の病変細胞（軟組織および骨の両者における感染（例えば、骨髄炎）および癌性腫瘍、特に手術不能な癌性腫瘍；例えば、骨、前立腺、肝臓、肺、脳、筋肉、乳房、子宮頸部および皮膚の癌性腫瘍を含む）に送達することに関する。式(IV)および式(V)の構成物は、生体内で画像化できる能力といったSn-117mの理想的な放射化学的性質のため、特に、滑液腔に投与される。

30

【 0 0 7 5 】

本発明で治療する癌性腫瘍は非腔内の身体領域で発生すると考えられるので、当該望ましくない組織塊への直接投与とは、かかる組織塊の内部またはその極近傍に直接投与することであり、いかなる腔内にも投与しない。対照的に、滑膜の治療は、式(II)、式(III)、式(IV)および式(V)の構成物を滑液腔への直接注入することにより行われる。ヒトを含む動物に投与されたこれらの構成物の放射能の量は、効果的に所望の部位に向かい、そして、投与は、意図した部位を治療する場合のみに行い、身体の他の領域が関わる手段、例えば、全身投与（静脈内投与など）を行わない。ごく少量の放射性同位体

40

50

のみを投与し、放射性同位体混合物のほとんどは投与部位に固定されるため、非標的である正常組織は被爆から免れる。このように同位体の放射性崩壊のほとんどは注入部位で起こり、ごく少量の放射能が相当量の放射性同位体が崩壊する前に注入部位から浸出するのみである。これにより、標的領域には高い放射線量が及び、そして非標的組織には極めて少ない線量のみが及ぶ。この構成物は、切除が望まれる病変細胞、特に関節炎、癌性腫瘍および他の望ましくない組織塊といった様々な状態を治療するのに使用できる。

【0076】

本発明の式(II)および式(III)で使用する放射性同位体は、粒子放射体、好ましくはベータ(β)放射体である。好ましい放射性同位体は、Sm、Ho、Lu、およびYを含む希土類金属及びイットリウムのイオンである。Sm、Ho、Lu、およびYは、“Rare-earth type metals”(例えば、米国特許第3,436,335号)などの文献に参照される。好ましい放射性同位体には、Sm-153、Ho-166、Y-90、およびLu-177が挙げられる、というのはこれらの同位体は約7日未満という比較的短い半減期を有しあつエネルギーの高いベータ粒子を放出するからであり、かかる基準に、Y-90(半減期=64時間)、Ho-166(半減期=26.8時間)、Sm-153(半減期=46.7時間)およびLu-177(半減期=6.7日)が含まれるからである。当該分野の当業者は、これらの放射性同位体がしばしば混合物としてそれらの非放射性担体の同位体を含有することを理解している。Sn-117m(半減期=14日)を含有する式(IV)および式(V)の構成物は、関節炎部位の治療としての使用に限られる。

【0077】

プロセスおよび誘導体

希土類金属等の非放射性金属のヒドロキシ炭酸塩類は、各文献に報告の様々な技術によって調製される。例えば、E. Zych, et al., J. Alloys and Compounds, 341, 385(2002)は、重炭酸アンモニウムおよびアンモニア溶液でルテチウム硝酸塩を処理することによりルテチウムヒドロキシ炭酸塩を調製し；一方、Tareen et al., J. Cryst. Growth, 50, 527(1980)は、La、Nd、Sm、Eu、およびGdのヒドロキシ炭酸塩を生成するための手順におけるCO₂源としてシュウ酸を使用した。Egon Matijevic(米国特許第5,015,452号)；Daniel Sordellet and Mufit Akinic, J. of Colloid and Interface Sci., 122(1), 47-59,(1988)；およびXianpeng Qin, Materials Research Bulletin, 46, 170-174(2011)により開示された特に有効なプロセス(尿素を使用した均質沈殿)では、いずれも希土類金属の均一なヒドロキシ炭酸塩粒子の合成のための手順が記載されている。例えば、Matijevic(米国特許第5,015,452号)は、ガドリニウム(Gd)、テルビウム(Tb)、ユーロピウム(Eu)、およびサマリウム(Sm)のヒドロキシ炭酸塩粒子を調製し、化合物の蛍光発光スペクトルを測定した。

【0078】

少量のユーロピウムでドープされた非放射性イットリウム酸化物シェルにより被覆された酸化鉄粒子が、Zhi Ya Ma et al., J. Mater. Chem., 19, 4695-4700(2009)により調製された。Y. S. Ahn and M. H. Han, “Synthesis of Yttrium Iron Garnet Precursor Particles by Homogeneous Precipitation,” J. of Materials Sci., 31 4233-4240(1996)は、初期pH2の硝酸鉄、硝酸イットリウムおよび尿素の溶液を加熱し、90°で反応させて、水和イットリウムヒドロキシ炭酸塩·Fe₂O₃生成物を生成する均質沈殿法の使用を報告している。

【0079】

この均質沈殿の手順では、水またはアルコール／水混合物のような溶媒中における反応

10

20

30

40

50

体として希土類およびイットリウム塩および尿素を使用する。文献で一般的に公知の技術によってこの水性混合物を加熱すると、尿素が分解しその場でアンモニアおよび二酸化炭素が生じる。代わりに、尿素の分解は、室温のような低温でウレアーゼを使用して酵素的に行ってもよく、これは文献 (Unuma et al., "Enzyme-mediated synthesis of ceramic materials," Journal of the Ceramic Society of Japan, 119(8), 623 - 630, 2011) に詳しく記載されている。生成される水酸化物および炭酸塩アニオンは、初期過飽和点超であり、アニオンが核の成長によって消費される場合、金属カチオンを有する核を沈殿形成する。これにより、核分離が生じそして金属ヒドロキシ炭酸塩種が成長し、均一な粒子の形成につながる。使用する反応条件を有利に選択して、形成される粒子の形態及びサイズを変更することができる [例えは、サブミクロン (Matijevic - 米国特許第 5,015,452 号) からミクロン (M. J. Haron et al., "Preparation of Basic Yttrium Carbonate for Phosphate Removal," Water Environment Research, 69, 1047 - 51, July / Aug 1997)]。Aiken et al. [J. Am. Ceram. Soc., 71(10) 845 - 53 (1988)] は、尿素を用いた均質沈殿法を使用し、イットリウムヒドロキシ炭酸塩の単分散粒子、ならびに混合イットリウム / セリウム生成物を調製した。非放射性希土類元素およびイットリウムヒドロキシ炭酸塩化合物の調製について引用した参考文献中の手順および教示は、その全体を参照により本明細書に援用する。

【 0080 】

多くの場合、形成される非放射性金属のヒドロキシ炭酸塩は、高温で焼成により酸化物に変換される中間体である。例えは、イットリウムヒドロキシ炭酸塩 (塩基性炭酸イットリウム) を 600 超の温度で加熱すると、多くの電子およびセラミックの用途に有用な Y_2O_3 が形成される。イットリウムヒドロキシ炭酸塩はまた、尿素を用いた均質沈殿法により調製され、水性系におけるリン酸の除去に使用され (M. J. Haron et al., "Preparation of Basic Yttrium Carbonate for Phosphate Removal," Water Environment Research, 69, 1047 - 51, July / Aug 1997)、そして亜ヒ酸やヒ酸の除去に使用される (Wasay, S. A. et al., "Removal of Arsenite and Arsenate Ions for Aqueous Solution by Basic Yttrium Carbonate," Water Res. (G. B.), 30(5), 1143 - 1148 (1996))。

【 0081 】

式 (II) および式 (III) の構成物は、それらのヒドロキシ炭酸塩化合物として放射性 Y - 90、 Sm - 153、 Lu - 177、もしくは Ho - 166、またはそれらの混合物を含み、ここでそれらの各非放射性イットリウム、サマリウム、ホルミウム、またはルテチウムヒドロキシ炭酸塩化合物が存在してもよい。

【 0082 】

放射性粒子は、インビボでのパフォーマンスを最適化させるよう、形態、粒子サイズ、及びサイズ分布を用いる反応条件によって制御する、適切な金属塩および尿素を用いた均質沈殿の手順により調製してもよい。均質沈殿の手順中に、各非放射性 Y 、 Sm 、 Lu または Ho を各放射性金属と共に用いるのが特に好ましい。

【 0083 】

これらの好ましい放射性金属の組み合わせを用いて、病変細胞へ放射線量を送達するのに有用な構成物を調製できる。例えは、 Y - 90 及び Sm - 153 の両方を、均質沈殿法で使用できる。粒子は、滑液腔または望ましくない組織塊 (例えは、癌) に放射線量を送達するのに使用される。

【 0084 】

10

20

30

40

50

本発明の一実施形態は、異なる組成の物質の被覆材を塗布することにより、放射性ヒドロキシ炭酸塩粒子を変化させることである。こうすると、例えば、少ない易浸出性、生体適合性ならびに物理的および化学的な完全性といった他の特性について、表面被覆材の性質に基づいたインビボ用途への最適化が可能でありつつ、放射性粒子について重要な特性が維持される。被覆された本発明の放射性ヒドロキシ炭酸塩粒子は、式(II)によって表される(式中、Rは存在し(rは1である); Q、J、ANは存在せず(q、vおよびzは全て0に等しい)、かつR、M*、w、x、yおよびnは式(I)について記載の通りである)。

【0085】

本発明の別の実施形態は、本明細書に開示した放射性ヒドロキシ炭酸塩構成物を、望ましい特性を有する既存の基質[すなわち式(I)中のQ]上に堆積させることである。 10

【0086】

イットリウムヒドロキシ炭酸塩などの非放射性ヒドロキシ炭酸塩が多数のかかる基板上に堆積したものが、文献に報告されている。例えば、粒子状基材として、アルミナ粉末(Kazuhirō Wataya, 米国特許第6,080,485号);シリカ粒子[Herbert Giesche and Egon Matijevic, "Preparation, Characterization and Sinterability of Well-defined Silica/Yttria powders," J. Mater. Res., 9(2), 436(1994)];チタン酸バリウム粒子(Kazuhiro Wataya, 米国特許第6,447,910号);酸化鉄粒子[Bar Aiken and Egon Matijevic, "Preparation and Properties of Uniform Coated Inorganic Colloidal Particles IV. Yttrium Basic Carbonate and Yttrium Oxide on Hematite," Journal of Colloid and Interface Science, 126(2), 645-649(1988)];およびポリスチレン粒子[Kawahashi, N., Matijevic, E., "Preparation and Properties of Uniform Colloid Particles V. Yttrium Basic Carbonate on Polystyrene Latex," J. Colloid Interface Sci., 138(2), 534-542(1990)]が挙げられる。非放射性希土類系金属ヒドロキシ炭酸塩化合物で様々な表面を被覆することについてのこれらの文献における手順および教示は、その全体は参照により本明細書に援用する。 20 30

【0087】

本発明の別の実施形態は、式(II)で表される構成物を製造するため、基質上に放射性ヒドロキシ炭酸塩を堆積させるために尿素を用いた均質沈殿法の使用である。放射性種を含む構成物は、滑液腔または望ましくない組織塊に放射線量を送達するのに有用である。初めの基質を選択することによって、最終構成物の形態、生分解性、粒子サイズおよびサイズ分布などの特定のパラメータを選択してパフォーマンスを最適化することができる。そのような構成物の1つを式(II)により表すことができる(式中、Qは存在し(すなわちqは1である); J、RおよびANは存在せず(v、rおよびzは全て0である)、かつQ、M*、w、x、yおよびnは式(I)について記載の通りである)。 40

【0088】

Qとして機能することができる適切な粒子は、市場のいくつかの供給元から入手可能である。例として、micromod Partikeltechnologie GmbH, Friedrich-Barnewitz-Str. 4, 18119 Rostock-Warnemuende Germany(www.micromod.de)から入手可能なポリスチレン-ポリメタクリレートコポリマー、シリカ、およびポリ(乳酸)粒子などナノメートルからマイクロメートルのサイズまでが挙げられる。また、micromodから入手可能なものに、例えば、-COOH、アルキル-OH、アクリレート、S 50

iO_2 、およびポリエチレングリコール(PEG)などの表面修飾剤を含む粒子の誘導体がある。例えば、表面修飾された特定の粒径のポリスチレン・ポリメタクリレートポリマーを、基質Qとして使用することができる。

【0089】

続いて、式(I I)により表される被覆材が塗布可能である(式中、QおよびRは両方とも存在しており(すなわちqおよびrは両方とも1である);かつvおよびzは両方とも0に等しく;かつQ、R、M^{*}、w、x、yおよびnは式(I)について記載の通りである)。

【0090】

本発明の別の実施形態は、式(I I I)により表される(式中、共沈凝集体は、鉄および/またはガドリニウムの酸化物および/または水酸化物を含み、ここでM^{*}、w、x、yおよびnは式(I)に定義の通りである)。

【0091】

非放射性含水酸化第二錫、水酸化第二錫、およびオキシ水酸化第二錫ならびにそれらの混合物の調製について、文献に報告されている。例えば、Frank Austin Gooch and Claude Frederic Walker in their book Outlines of Inorganic Chemistry(この文献は、それらの教示について参考により本明細書に援用する)では、-水酸化第二錫または-第二錫酸は、第二錫塩に一定の試薬を添加することにより調製できることが示された。このようにして水酸化ナトリウムを適切な量で塩化第二錫の溶液に添加すると、白色の沈殿物が形成され、これは、通常の-水酸化第二錫、Sn(OH)を含み得るが、解析によれば、-第二錫酸(H₂SnO₃)として知られる、-オキシ水酸化第二錫SnO(OH)₂をも生じる。また、この-第二錫酸は、塩化第二錫の溶液に適量の炭酸ナトリウムを添加することにより沈殿物として調製することができ、ここでは二酸化炭素が発生する。また、炭酸カルシウム、炭酸バリウム、および硫酸ナトリウムを、塩化第二錫に添加して、沈殿物を得ることができ、この沈殿物は、空气中で乾燥させたときに-オキシ水酸化第二錫の組成を有するものである。また、GoochおよびWalkerは、-第二錫酸が-第二錫酸に変換できることを示している。

【0092】

尿素及び第二錫塩を用いる均質沈殿法は、上述の含水酸化第二錫、水酸化第二錫、およびオキシ水酸化第二錫化合物を生成するのに有利に使用できる。例えば、Ki Chang Song and Yong Kang, Materials Letters 42, 283 - 289 (2000)は、90 の水溶液中で尿素およびSnCl₄を4時間加熱することにより、狭い粒径範囲の均一な非放射性粒子を調製した。溶液が加熱されることにつれて、尿素が加水分解し、アンモニアおよび二酸化炭素が生成する。徐々にそして一定した溶液pHの上昇により、核生成および均一な粒子の成長がもたらされる。対照的に、SnCl₄の溶液にアンモニア水を添加することによりSn(IV)生成物を調製すると、粒径および形状がほとんど制御できないプロセスとなった。

【0093】

非放射性含水酸化第二錫を、尿素を用いる均質沈殿法を利用してTiO₂上に被覆した[Byung-Kwan Kim and Itaru Yasui, Journal of Materials Science 23, 637 - 642 (1988)]。

【0094】

非放射性含水酸化第二錫、水酸化第二錫、およびオキシ水酸化第二錫を調製、ならびに粒子を非放射性含水酸化第二錫で被覆することについて上述した引用文献における手順および教示は、その全体は参照により本明細書に援用されており、そして式(IV)および式(V)の構成物を調製するのに有用である。

【0095】

Sn(IV)-117m放射性粒子を含む、式(IV)および式(V)の構成物は、上記の均質沈殿法により調製され得る。適切な金属塩および尿素を、例えば、水またはアル

10

20

30

40

50

コール／水混合物のような溶媒中で、一般に文献で公知の技術（マイクロ波加熱を含む）によって加熱する。形態、粒子サイズ及びサイズ分布を、反応体の初期pHといった使用する反応条件によって制御し、生成物の収率およびインビポでのパフォーマンスを最適化する。これらの粒子は、関節炎部位に放射線量を送達するのに使用される。

【0096】

式(I II)及び式(V)の構成物は、適切な金属塩(類)および尿素を水などの溶媒中で、一般に文献で公知の技術によって加熱する均質沈殿法によって調製され得る。製造された構成物は、例えば、滑膜または望ましくない組織塊のような病変細胞に治療的放射線量を送達するのに有効である。また、鉄またはガドリニウムを含有するこれらの構成物の常磁性特性は、診断目的のために有用である。

10

【0097】

本発明の別の実施形態は、異なる組成の物質の被覆材を塗布することにより、放射性Sn要素粒子を変化させることである。こうすると、例えば、少ない易浸出性、生体適合性ならびに物理的および化学的な完全性といった他の特性について、表面被覆材の性質に基づいたインビポ用途への最適化が可能でありつつ、放射性粒子について重要な特性が維持される。被覆された本発明の粒子は、式(IV)によって表される(式中、Rは存在し(rは1に等しい)；Qは存在しない(qは0に等しい))。一般に、これらの式(IV)の構成物は、rは1に等しく；qは0に等しく；かつR、L、M、u、w、x、y、pおよびnは式(IV)について定義した通りである。よって、放射性Sn要素は存在し、被覆材は存在し、そしてヒドロキシ炭酸塩要素は場合により存在する(pは1または0に等しい)。

20

【0098】

本発明の別の実施形態は、望ましい特性を有する既存の基質[すなわち式(IV)におけるQ]上に、本明細書で開示の放射性Sn要素を堆積させることである(qは1に等しく、pは1または0に等しく、rは0に等しい)。

【0099】

本発明の別の実施形態は、式(IV)で表される構成物を製造するため、基質上に放射性Sn要素を堆積させるために尿素を用いた均質沈殿法の使用である。放射性種を含む構成物は、関節炎部位に放射線量を送達するのに有用である。初めの基質を選択することによって、最終的な構成物の生分解性、形態、粒子サイズおよびサイズ分布などの特定のパラメータを選択してパフォーマンスを最適化することができる。構成物を式(IV)により表すことができる(式中、Qは存在し(qは1に等しい)；Rは存在せず(rは0に等しい)かつpは1または0に等しく、かつQ、L、M、u、w、x、yおよびnは式(I)に定義の通りである)。

30

【0100】

本発明の別の実施形態は、式(IV)により表される(式中、Q存在せず(qは0に等しい)；R存在せず(rは0に等しい)；かつpは1または0に等しく；かつSn、Lおよびuは式(I)に定義の通りである)。この放射性Sn要素を含む製剤は、関節炎部位に放射線量を送達するのに有用である。

【0101】

40

本発明のさらなる態様は、式(V)により表される共沈凝集構成物を提供する。この式の1つにおいて、Tは鉄および/またはガドリニウムの酸化物および/または水酸化物であり；pは1または0に等しく；かつSn、L、M、u、w、w、yおよびnは式(I)に定義の通りである。この放射性Sn要素を含む製剤は、関節炎部位に放射線量を送達するのに有用である。

【0102】

製剤

式(I II)または式(IV)の放射性種を含む特定の構成物(式中、Qは存在する)は、滑液腔[式(I II)または式(IV)]又は望ましくない組織塊[式(I II)]に放射線量を送達するのに有用である。なぜなら、特定の特性(例えば、生分解性、磁性、又は

50

特定のサイズ)が必要な場合、所望の特性を有する基質を選択するのが有利であるからである。

【0103】

本発明のさらなる実施形態は、基板(Q)として磁性を有する酸化鉄粒子を使用することを含む。好ましい磁性酸化鉄粒子には、マグネタイト(Fe_3O_4)、又はその酸化型のマグヘマイト(ガンマ Fe_2O_3)およびヘマタイト(アルファ Fe_2O_3)、そして、しばしば最も好ましいものとしてマグヘマイトおよびマグネタイトが挙げられる。酸化鉄粒子をインピボ用途に使用する場合、毒性プロファイルが低くなるように、保護層又は被覆材を加えることが重要である。酸化鉄粒子に放射性ヒドロキシ炭酸塩を堆積することは、関節炎または望ましくない組織(例えば、癌)に効果的な治療をもたらすのみでなく、裸の磁性酸化鉄粒子の有毒な性質からの保護バリアとしても作用することになる。放射性ヒドロキシ炭酸塩の堆積は、均質沈殿法を用いて達成できる。このような構成物の1つは、式(I I)によって表すことができる(式中、Qは磁性酸化鉄粒子であり、かつqは1に等しく; J、RおよびANは存在しない(v、rおよびzは全て0に等しい))。このような構成物の他の1つは、式(I V)によって表すことができる(式中、Qは磁性酸化鉄粒子であり、かつqは1に等しく; pは1または0に等しく; R存在しない(rは0である))。

10

【0104】

放射性粒子の磁気特性は、印加する外部磁界を制御して、滑膜または癌など標的とする望ましくない組織塊の部位に粒子を固定化することによって構成物の局在化を強化するために使用してもよい。最高のパフォーマンスのために、粒子サイズ及び高い磁化度を最適化する。磁性酸化鉄粒子の使用についてのさらなる利点は、活性な磁性粒子が容易に分離し、最初の調製のために使用した反応混合物から精製できることである。望ましい場合は、シリカなど追加の成分を磁性粒子に組み込むことができ、放射性水酸化炭酸塩が堆積する式(I I)のQとして表すことができ(式中、J、ANおよびRは存在せず(v、zおよびrは全て0である))、あるいは放射性Sn要素が堆積する式(I V)のQとして表すことができる(式中、pは1または0であり、かつRは存在しない(rは0である))。

20

【0105】

放射性種由来の磁性酸化鉄を含む構成物は、滑膜または望ましくない組織塊に放射線量を送達するのに有用である。

30

【0106】

放射性金属ヒドロキシ炭酸塩で修飾するのに有用な磁性酸化鉄粒子は、文献記載の方法により調製することができる。非限定的な例として、以下に記載のものが挙げられる。

- (1) R. C. Plaza et al., J. of Colloid and Interface Sci., 194, 398 - 407 (1977);
- (2) Bar Aiken and Egon Matijevic; Journal of Colloid and Interface Science, 126 (2) (1988);
- (3) Zhi Ya Ma et al., J. Mat. Chem., 19, 4695 - 4700 (2009);
- (4) Pedro Tartaj, J. Phys. D: Applied Phys., 36, R182 - R197 (2003)

40

【0107】

加えて、適切な磁性酸化鉄粒子の市場供給元の多くが利用でき、本発明における基質(Q)として使用できる。非限定的な例として、以下に記載のものが挙げられる。

- (1) micromod Partikeltechnologie GmbH, Friedrich-Barnewitz-St. 4, 18119 Rostock-Warnemünde Germany (www.micromod.de) から入手可能な磁性粒子。表面修飾のない酸化鉄粒子、ならびに付加的な表面化学物質で修飾した酸化鉄粒

50

子が入手可能である。例としては、末端に Si - OH - 結合を有するマグнетタイトの存在下でオルトケイ酸塩の加水分解により調製した磁性シリカ粒子；「クラスタ型」磁性シリカ粒子；磁性蛍光シリカ粒子；およびシリカを強化した磁性デキストラン粒子が挙げられる。

(2) chemicell GmbH; Eresburgstrasse 22-23; 12103 Berlin; Germany (www.chemicell.com) から入手可能な磁性粒子。例としては、高度に多孔性または非多孔性のいずれかのシリカ表面を有する磁性シリカビーズである Si MAG 粒子；それぞれ、カチオンおよびアニオン電荷を有する磁性ナノ粒子である流体 MAG-UC/C および流体 MAG-UC/A が挙げられる。また、ヒドロキシアパタイトで被覆した直径約 2 ミクロンの磁性粒子も入手可能である。10

(3) Nanogap Subnmparticles; P.O. Box 591028; San Francisco, CA; 94159-0128 (<http://nanogap.es/us>) から入手可能な、温熱療法用途のために有用なシリカで被覆したナノサイズの磁性粒子。

(4) 磁性酸化鉄 (Fe_3O_4) ナノ結晶、ならびにシリカ、ポリエチレンイミン、ポリエチレングリコール、ポリジアリルジメチルアンモニウムクロリド、オレイン酸、デキストラン、カルボン酸、およびポリエチレングリコールを加えたカルボン酸を含む官能化学物質で被覆したナノ結晶。これらは M K Impex Corp.; Division: MK nano; 6382 L isgar Drive; Mississauga, ON L5N 6X1; Canada から入手可能である。20

【0108】

本発明の一実施形態は、放射性ヒドロキシ炭酸塩要素へ追加のラントニド金属イオンを組み込むことである。このような構成物の 1 つは、式 (II) によって表すことができる（式中、J は追加のラントニド金属イオンであり（すなわち v は 0 より大きい）；Q、R および AN は存在せず（すなわち q、r および z は全て 0 に等しい）、かつ J、M^{*}、w、x、y および n は式 (I) について記載の通りである）。

【0109】

ラントニド系粒子とは、高い発光特性の蛍光特性を有する化合物のクラスのことを表し、かかる粒子は生物系における発光マーカーとして使用されている。尿素およびラントニド金属塩を加えた放射性金属塩を用いる均質沈殿法を利用して、蛍光ラントニド金属を放射性ヒドロキシ炭酸塩粒子中に組み込むことができる。特定の化合物は、式 (II) によって表わすことができる（式中、J は、ガドリニウム、ヨーロピウムまたはエルビウムなどの蛍光ラントニドである）。所望であれば、これらの化合物は追加の被覆材 R を有してもよく（すなわち r は 1 に等しい）；かつ Q および AN は存在しない（すなわち q および z は 0 に等しい）。

【0110】

追加のラントニド金属イオン J を含有する放射性ヒドロキシ炭酸塩要素（すなわち v は 0 より大きい）では、例えば J は基質 Q（例えば、磁性粒子）上に堆積し得る蛍光ラントニドを表す。これらの化合物は、式 (II) によって表すことができる（式中、q は 1 に等しく、かつ Q は磁性酸化鉄粒子であり；かつ R および AN は存在しない（すなわち r および z はいずれも 0 に等しい））。

【0111】

所望であれば、追加の被覆材 R（すなわち、r は 1 に等しい）を組み込むことができ、磁性鉄粒子に、表面修飾できる。これらの構成物は、滑膜または望ましくない組織塊に治療的放射線量を送達するため、有利に磁場による制御が可能な生物発光マーカーとして作用し得る。

【0112】

本発明の一実施形態は、基質 Q および被覆材 R を存在させずに放射性ヒドロキシ炭酸塩要素へ医薬的に許容されるアニオン性部分 AN を組み込むことである。これらの構成物式

10

20

30

40

50

(II) によって表わされる(式中、 z は 0 より大きく；かつ q および r はいずれも 0 に等しく、かつ A_N 、 M^* 、 w 、 x 、 y および n は式(I)について定義した通りである)。

【0113】

A_N は、医薬的に許容されるアニオン性部分であり、例として硝酸塩、塩化物、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、フッ化物、硫酸塩、およびはショウ酸塩が挙げられるがこれらに限定されない。所望であれば、前述のように、これらの化合物は、被覆材 R および / または基質 Q が存在してもよい。

【0114】

本発明の別の実施形態は、式(I)の放射性ヒドロキシ炭酸塩要素(式中、 r は 0 に等しい)または、式(IV)の放射性 S_n 要素(式中、 r は 0 に等しい)の表面を文献公知の官能基[例えば、(3-アミノプロピル)トリメトキシシランを用いて官能化することによって生成される NH_2 基]で修飾することであり、これは、モノクローナル抗体、タンパク質、または小分子などの腫瘍標的種に結合するのに使用できる。これらの化合物は、癌部位へ治療的に有効な線量の放射線を送達するのに有用である。

10

【0115】

本発明のさらなる実施形態は、第一成分として、式(I)、式(III)、式(IV)および式(V)の構成物、ならびに治療法の治療的有効成分として本明細書に記載したそれらの特定の誘導体および修飾物、ならびに第二成分として、保護被覆材によって被覆された、ナノサイズの酸化鉄粒子、好ましくは磁性マグネタイト及びマグヘマイト[約10 ~ 約50 ナノメートル(nm)]を含む滑膜または望ましくない組織塊の治療に有用な構成物である。これらの構成物は、第一成分である放射性粒子の投与と同時に、または少し前、または少し後に、病変細胞(例えば、病変滑膜)または望ましくない組織塊(例えば、腫瘍)の部位の内部またはその近傍に直接注入される(ここで、「少し」とは約1秒~約30分を意味する)。酸化鉄粒子の磁気特性を利用して、粒子を交流電流(AC)磁場などの外部刺激に曝すときに腫瘍を弱めおよび / または死滅させる温度(約42~46)(温熱条件)を生成する一方、存在する放射性金属が、腫瘍へ治療用量を送達する。両成分は、磁性酸化鉄粒子から構成できる。いくつかの場合において、約10 nm ~ 約50 nm のナノサイズの酸化鉄粒子は、式(I)または式(IV)中における Q があることがあり、所望であれば、任意の被覆材 R を、両方の目標(温熱治療および治療的放射線量の送達)を達成するために、使用してもよい。

20

【0116】

製剤および使用方法

式(I)の放射性粒子ならびにそれらの特定の誘導体および修飾物を一旦形成し、治療的に許容される用量を水または生理食塩水などの医薬的に許容される液体中に入れて投与できる。様々な式(I)および式(III)の構成物は、治療的有効量の適切な医薬的に許容される構成物を、切除を必要とする病変細胞(例えば、望ましくない組織塊又は滑膜)の内部またはその近傍に注入することで投与することにより、かかる病変細胞を有する動物またはヒトを治療するのに有用である。このような病変細胞は、様々な疾患(例えば癌)、関節炎または感染症(例えば骨髄炎)により生じ得る。様々な式(V)および式(V)の構成物は、治療的有効量の適切な医薬的に許容される構成物を、滑液腔内部またはその近傍に注入することで投与することにより、関節炎部位を有する動物またはヒトを治療するのに有用である。

30

【0117】

製剤化された構成物は、懸濁液、スラリー、またはコロイドであってもよいが、これらに限定されない。場合により、他の既知で通常の医薬的に許容される成分を、賦形剤、懸濁助剤、防腐剤、pH調整のための緩衝剤、結晶成長調整剤、その他当業者に公知の構成物中に存在させてもよい。

40

【0118】

本発明の別の態様では、不溶性粒子を含有する構成物を、例えばろ過、遠心分離、又

50

はデカントによって)初期反応混合物から分離し、治療的有効量の不溶性粒子を、医薬的に許容される液体中に入れて、病変細胞の内部またはその近傍に投与する。

【0119】

製剤化された構成物の送達は、マイクロリットル単位の用量を正確に送達可能なマイクロシリンジまたはポンプ(例えば、Valco Instrument Company, Inc. model CP-DSM)を用いて、治療すべき望ましくない組織塊の内部またはその近傍に配置できるカテーテルの近位端に流出させることによって実施できる。この流出は、連続的であってもよいし、あるいは放射性同位元素が望ましくない組織塊へ完全に浸透するのを増進するためにパルス状であってもよい。

【0120】

治療的有効量の放射性同位体は、異なる同位体および異なる適応症に対し異なる活性量が必要だが、組織に送達する放射線量によって表記できる。

【0121】

本発明の一実施形態では、式(I I)または式(I I I)の構成物は、小型ポンプまたはシリンジを用いて骨腫瘍に送達できる。腫瘍へ到達するには、骨を通過し、腫瘍の上流側に(そこに向かってカテーテルをガイドするため)、あるいは直接骨内部または骨内部の腫瘍に、湾曲又は傾斜した孔を形成可能な骨生検ツールまたは小型ドリルを使用することによって実施できる。注射針または生検ツールといった骨に適切な孔を作成できる任意のデバイスで十分である。造影技術を用いたカテーテルの挿入は、当技術分野で知られているように、腫瘍に近接するようカテーテルの遠位端を位置決めするのに役立つことがある。かかる使用のためのいくつかの公知の造影技術には、PET、CT、超音波、MRI、および蛍光透視が挙げられ；特に有用なのは、PET又はCTである。

【0122】

本明細書に開示の構成物は、関節炎又は望ましくない組織塊(例えば、癌又は感染症)などの病変細胞の治療的処置のために、当該技術分野で公知の技術と組み合わせて使用できる。本発明の式(I)の構成物はまた、他の公知の治療薬または治療との併用療法の一部であってもよい。

【0123】

本発明はさらに、本発明の单なる例示であることを意図する以下の実施例を考慮することによって明らかになるであろう。番号が付された実施例は本発明を例示するものであり；文字が付された実施例は比較例である。

【0124】

実施例1：構成物の調製(Y-90、2.4M尿素、0.1M YCl₃、45分間加熱)

Y-90を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含む塩化イットリウムとして得た。活性はCapintec CRC-55線量キャリブレータを使用して測定したところ、440mCiであった。活性濃度は、19μLの0.05M HClを加えることにより20μCi/μLとなるように調整した。

【0125】

95μLの5M尿素を、小さなスクリュークリップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で95μLの0.2M YCl₃および10μLのY-90(上記で調製)と混合した。この溶液をVWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして沸騰水を含む100mLビーカー内に45分間下ろした。

【0126】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式(I)(式中、q、t、b、c、rおよびvは全て0に等しく、aは1に等しく、かつM*はY-90である)；および式(I I)(式中、q、vおよびrは全て0に等しく、かつM*はY-90である)。

【0127】

実施例2：マウス筋肉およびラット膝に投与した実施例1の構成物

10

20

30

40

50

6 匹の雄 B A L B / c マウスは、イソフルラン麻酔下で、それぞれ実施例 1 の手順に従って調製した 20 μ L の構成物を、右後脚の腓腹筋に、1 / 3 c c インスリン注射器を用いて注入した。マウスは個々にワイヤーメッシュ底の下に吸収紙を敷いたケージ内で飼育した。

【 0 1 2 8 】

マウスは、2つの群に分け、6日（約2半減期）、8日（約3半減期）および11日（約4半減期）目に屠殺した。収集した臓器および組織は：右脚（注入部位を含む）、血液、心臓、肺、左大腿骨、左太もも、肝臓、脾臓、腎臓、小腸、大腸、胃、屠体の残り部分、ならびに膀胱および（累積した糞尿を含む）全ての回収吸収紙であった。屠体は、残りの筋骨格構造、生殖器官、皮膚、頭部、体肢および尾より構成される。回収した右脚は、股関節の真下から取り除いたもので、注入部位を含む脚全体より構成される。10

【 0 1 2 9 】

サンプルは、PerkinElmer Wizard 自動 N a I ウェル検出器により放射能をカウントした。以下の表 1 に示すデータは、各組織 / 試料における注入量の平均パーセント（% ID）を示す。

【 0 1 3 0 】

6 匹の雄 Sprague Dawley ラットは、イソフルラン麻酔下で、それぞれ実施例 1 の手順に従って調製した 20 μ L の構成物を、右後脚膝関節の滑液腔に、1 / 3 c c インスリン注射器を用いて注入した。用量を、皮膚を通した針挿入を介し腔内に堆積させた。ラットは個々にワイヤーメッシュ底の下に吸収紙を敷いたケージ内で飼育した。20

【 0 1 3 1 】

ラットは、2つの群に分け、6日（約2半減期）、8日（約3半減期）および11日（約4半減期）目に屠殺した。収集した臓器および組織は：右脚（注入部位を含む）、血液、心臓、肺、左大腿骨、左太もも、肝臓、脾臓、腎臓、小腸、大腸、胃、ならびに膀胱および（累積した糞尿を含む）全ての回収吸収紙であった。回収した右脚は、股関節の真下から取り除いたもので、注入部位を含む脚全体より構成される。

【 0 1 3 2 】

動物サイズが大きいので、屠体は、マウスで行ったような回収および測定を行わなかった。体内の骨格構造、筋構造および血液中の % ID は、既述文献のデータに適合する式を使用してこれらの組織（左大腿骨、左太もも、血液）の試料における活性およびラットの体重から計算した。30

【 0 1 3 3 】

サンプルは、PerkinElmer Wizard 自動 N a I ウェル検出器により放射能をカウントした。以下の表 1 に示すデータは、各組織 / 試料における注入量の平均パーセントを示す。

【 0 1 3 4 】

【表1】

表1. Y-90の注入量の平均% (% ID)

	マウス			ラット		
	6日目	8日目	11日目	6日目	8日目	11日目
血液	0.0	0.0	0.0	--	--	--
血液(計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0	--	--	--
骨部(計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
左太もも	0.0	0.0	0.0	--	--	--
筋肉(計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.3	0.1	0.1	--	--	--
脚(注入部位を含む)	99.4	99.8	99.7	99.3	99.7	100.0
尿/糞	0.2	0.1	0.2	0.6	0.3	0.0

【0135】

実施例3：構成物の調製(Y-90、2.4M尿素、0.02M YCl₃、45分間加熱)

95 μLの5M尿素を、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で95 μLの0.04M YCl₃および10 μLのY-90(実施例1の手順に従って調製)と混合した。この溶液をVWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして沸騰水を含む100mLビーカー内に45分間下ろした。

【0136】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式(I)(式中、q、t、b、c、rおよびvは全て0に等しく、aは1に等しく、かつM*はY-90である)；および式(II)(式中、q、vおよびrは全て0に等しく、かつM*はY-90である)。

【0137】

実施例4：マウス筋肉およびラット膝に投与した実施例3の構成物

6匹の雄BALB/cマウスおよび6匹の雄Sprague Dawleyラットは、それぞれ実施例2の方法で、実施例3の手順に従って調製した20 μLの構成物を注入し、飼育し、屠殺しそして分析した。以下の表2に示すデータは、各組織/試料における注入量の平均パーセント(%ID)を示す。

【0138】

10

20

30

40

【表2】

表2. Y-90の注入量の平均% (% ID)

	マウス			ラット		
	6日目	8日目	11日目	6日目	8日目	11日目
血液	0.0	0.0	0.0	—	—	—
血液(計算値)	—	—	—	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0	—	—	—
骨部(計算値)	—	—	—	0.0	0.0	0.0
左太もも	0.0	0.0	0.0	—	—	—
筋肉(計算値)	—	—	—	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.1	0.1	0.2	—	—	—
脚(注入部位を含む)	99.9	99.9	99.8	99.6	99.8	99.8
尿/糞	0.1	0.0	0.1	0.3	0.2	0.1

【0139】

実施例5：構成物の調製(Y-90、0.24M尿素、0.01M YCl₃、2時間加熱)

Y-90を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含む塩化イットリウムとして得た。活性はCapintec CRC-55線量キャリブレータを使用して測定したところ、約10mCiであった。活性濃度は、0.05M HClを加えることにより約40μCi/μLとなるように調整した。

【0140】

95μLの0.5M尿素を、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で95μLの0.02M YCl₃および10μLのY-90(上記で調製)と混合した。この溶液を、VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして沸騰水を含む100mLビーカー内に2時間下ろした。

【0141】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式(I)(式中、q、t、b、c、rおよびvは全て0に等しく、aは1に等しく、かつM*はY-90である)；および式(II)(式中、q、vおよびrは全て0に等しく、かつM*はY-90である)。

【0142】

実施例6：マウス筋肉に投与した実施例5の構成物

6匹の雄BALB/cマウスは、それぞれ実施例2の方法で、実施例5の手順に従って調製した20μLの構成物を注入し、飼育し、屠殺しそして分析した。以下の表3に示すデータは、各組織/試料における注入量の平均パーセント(%ID)を示す。

【0143】

10

20

30

40

50

【表3】

表3. Y-90の注入量の平均% (% ID)

	6日目	8日目	11日目
血液	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0
左太もも	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.6	0.6	0.4
脚(注入部位を含む)	97.5	98.6	99.2
尿/糞	1.9	0.8	0.4

10

20

【0144】

実施例7：構成物の調製(Y-90、0.04M FeCl₃、0.01M YCl₃、2.4M尿素、4時間加熱)

Y-90を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含む塩化イットリウムとして得た。活性はCapintec CRC-55線量キャリブレータを使用して測定したところ、13mCiであった。活性濃度は、24.5μLの0.05M HClを0.5μLのY-90に加えることにより30.5μCi/μLとなるよう調整した。

【0145】

30

125μLの0.16M FeCl₃を、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で125μLの0.04M YCl₃および250μLの5M尿素と混合した。25μLのY-90(上記で調製)をこの溶液に加え、VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして約90の水を含む100mLビーカー内に4時間下ろした。

【0146】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式(I)(式中、q、b、c、rおよびvは全て0に等しく、tおよびaはいずれも1に等しく、かつM*はY-90である)；および式(III)(式中、M*はY-90である)。

【0147】

40

実施例8：マウス筋肉およびラット膝に投与した実施例7の構成物

6匹の雄BALB/cマウスおよび6匹の雄Prague Dawleyラットは、それぞれ実施例2の方法で、実施例7の手順に従って調製した20μLの構成物を注入し、飼育し、屠殺そして分析した。以下の表4に示すデータは、各組織/試料における注入量の平均パーセント(%ID)を示す。

【0148】

【表4】

表4. Y-90の注入量の平均% (% ID)

	マウス			ラット		
	6日目	8日目	11日目	6日目	8日目	11日目
血液	0.0	0.0	0.0	--	--	--
血液(計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0	--	--	--
骨部(計算値)	--	--	--	0.6	0.5	0.0
左太もも	0.0	0.0	0.0	--	--	--
筋肉(計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.2	0.4	0.3	--	--	--
脚(注入部位を含む)	99.7	99.5	99.7	98.9	98.9	99.6
尿/糞	0.1	0.1	0.0	0.5	0.6	0.3

【0149】

実施例9：構成物の調製(Y-90、2.2M尿素、0.1M YCl₃-ウレアーゼにより開始)

Y-90を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含むものとして得た。活性はCapintec CRC-55線量キャリブレータを使用して測定したところ、約1.18mCiであった。活性は、44μLの0.05M HClを加えることにより約40μCi/μLとなるように調整した。

【0150】

152μLの5M尿素を、小さなスクリューキャップ付きのマイクロ遠心管中で152μLの0.2M YCl₃および16μLのY-90溶液(上記で調製)と混合した。この溶液を、VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。pHは、pHストリップを使用して約5と決定した。マイクロピペットを使用して、20μLの酢酸緩衝20mg/mLウレアーゼ溶液をバイアルに加え、ニューテーラー上に置き、1時間室温で穏やかに攪拌した。300μLの上清は、マイクロピペットを用いて慎重に除いた。除去した上清の活性は3.2μCiであった。元のバイアルに300μLの生理食塩水を加え、バイアルをミニボルテックスを用いて約1分間混合した。

【0151】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式(I)(式中、q、t、b、c、rおよびvは全て0に等しく、aは1に等しく、かつM*はY-90である)；および式(II)(式中、q、vおよびrは全て0に等しく、かつM*はY-90である)。

【0152】

実施例10：マウス筋肉およびラット膝に投与した実施例9の構成物

10

20

30

40

50

6 匹の雄 BALB/c マウスおよび 6 匹の雄 Prague Dawley ラットは、それぞれ実施例 2 の方法で、実施例 9 の手順に従って調製した 20 μL の構成物を注入し、飼育し、屠殺しそして分析した。以下の表 5 に示すデータは、各組織 / 試料における注入量の平均パーセント (% ID) を示す。

【 0 1 5 3 】

【 表 5 】

表 5. Y-90 の注入量の平均% (% ID)

	マウス			ラット		
	6 日目	8 日目	11 日目	6 日目	8 日目	11 日目
血液	0.0	0.0	0.0	--	--	--
血液 (計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0	--	--	--
骨部 (計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
左太もも	0.0	0.0	0.0	--	--	--
筋肉 (計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.0	0.0	0.0	--	--	--
脚 (注入部位を含む)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
尿/糞	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

10

20

30

【 0 1 5 4 】

実施例 11 : 構成物の調製 (Sm - 153 、 2 . 3 M 尿素、 0 . 1 M YCl₃ 、 45 分間加熱)

Sm - 153 を、 MURR より 0 . 05 M の HCl 中に含む塩化サマリウムとして得た。活性は Capintec CRC - 55 線量キャリブレータを使用して測定したところ、 2 . 2 mCi であった。線量濃度を上げるため、溶液を約 90 の加熱ブロック内に置き、余分を蒸発させた。40 分後、溶液を熱源から取り出し、 70 μL を小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管に移した。測定分の活性は 350 μCi であった。最終活性濃度は、 μL あたり 5 μCi であった。

【 0 1 5 5 】

152 μL の 5 M 尿素を、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で 152 μL の 0 . 2 M YCl₃ および 32 μL の Sm - 153 (上記で調製) と混合した。溶液の活性は 166 . 8 μCi であった。全溶液を、 VWR ミニボルテックスを使用して 5 秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして沸騰水を含む 100 mL ビーカー内に 45 分間下ろした。

【 0 1 5 6 】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式 (I) (式中、 q 、 t 、 b 、 c 、 r および v は全て 0 に等しく、 a は 1 に等しく、かつ M * は Sm - 153 であり、非放射性 Y も含有する) ；および式 (II) (式中、 q 、 v および r は全て 0 に等しく、かつ M * は Sm - 153 であり、非放射性 Y も含有する) 。

40

50

【0157】

実施例12：マウス筋肉およびラット膝に投与した実施例11の構成物

6匹の雄BALB/cマウスおよび6匹の雄Sprague Dawleyラットは、それぞれ実施例2の方法で、実施例11の手順に従って調製した20μLの構成物を注入し、飼育した。動物は、2つの群に分け、4日（約2.1半減期）、7日（約3.6半減期）および8日（約4.1半減期）目に屠殺し、実施例2の方法で分析した。以下の表6に示すデータは、各組織／試料における注入量の平均パーセント（%ID）を示す。

【0158】

【表6】

10

表6. Sm-153の注入量の平均% (%ID)

	マウス			ラット		
	4日目	7日目	8日目	4日目	7日目	8日目
血液	0.0	0.0	0.0	—	—	—
血液（計算値）	—	—	—	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0	—	—	—
骨部（計算値）	—	—	—	0.0	0.0	0.0
左太もも	0.0	0.0	0.0	—	—	—
筋肉（計算値）	—	—	—	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.1	0.0	0.0	—	—	—
脚（注入部位を含む）	99.9	99.8	100.0	99.9	100.0	99.9
尿/糞	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1

20

30

【0159】

実施例13：構成物の調製(Ho-166、2.4M尿素、0.08M HoCl₃、45分間加熱)

Ho-166を、MURRより850μLの0.05M HCl中に含む塩化ホルミウムとして得た。活性はCapintec CRC-55線量キャリブレータを使用して測定したところ、1mCiであった。線量濃度を上げるため、溶液を約90°の加熱プロック内に置き、余分な液体を蒸発させた。40分後、溶液を熱源から取り出し、50μLを取り、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中に入れた。測定分の活性は800μCiであった。最終活性濃度はμLあたり16μCiであった。

40

【0160】

114μLの5M尿素を、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で114μLの0.17M HoCl₃および12μLのHo-166（上記で調製）と混合した。この溶液を、VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして沸騰水を含む100mLビーカー内に45分間下ろした。

【0161】

50

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式（I）（式中、 q 、 t 、 b 、 c 、 r および v は全て0に等しく、 a は1に等しく、かつ M^* はHo-166である）；および式（II）（式中、 q 、 v および r は全て0に等しく、かつ M^* はHo-166である）。

【0162】

実施例14：マウス筋肉に投与した実施例13の構成物

6匹の雄BALB/cマウスは、それぞれ実施例2の方法で、実施例13の手順に従つて調製した20μLの構成物を注入し、飼育した。動物は、2つの群に分け、2日（約2半減期）、3日（約3半減期）および4日（約4半減期）目に屠殺し、実施例2の方法で分析した。以下の表7に示すデータは、各組織／試料における注入量の平均パーセント（%ID）を示す。

【0163】

【表7】

10

20

30

40

表7. Ho-166の注入量の平均% (%ID)

	2日目	3日目	4日目
血液	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0
左太もも	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.0	0.0	0.0
脚（注入部位を含む）	99.9	99.9	99.9
尿/糞	0.1	0.1	0.1

【0164】

実施例15：構成物の調製（Ho-166、2.4M尿素、0.02M HoCl₃、45分間加熱）

114μLの5M尿素を、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で114μLの0.04M HoCl₃および12μLのHo-166（実施例13の手順に従つて調製）と混合した。この溶液を、VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして沸騰水を含む100mLビーカー内に45分間下ろした。

【0165】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式（I）（式中、 q 、 t 、 b 、 c 、 r および v は全て0に等しく、 a は1に等しく、かつ M^* はHo-166である）；および式（II）（式中、 q 、 v および r は全て0に等しく、かつ M^* はHo-166である）。

【0166】

実施例16：ラット膝に投与した実施例15の構成物

6匹の雄Sprague Dawleyラットは、それぞれ実施例2の方法で、実施例

50

15の手順に従って調製した20 μLの構成物を注入し、飼育した。動物は、2つの群に分け、2日（約2半減期）、3日（約3半減期）および4日（約4半減期）目に屠殺し、実施例2の方法で分析した。以下の表8に示すデータは、各組織／試料における注入量の平均パーセント（%ID）を示す。

【0167】

【表8】

表8. Ho-166の注入量の平均% (%ID)

	2日目	3日目	4日目
血液（計算値）	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0
骨部（計算値）	0.0	0.0	0.0
筋肉（計算値）	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.1	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0
脚(注入部位)	100.0	99.8	100.0
尿/糞	0.0	0.1	0.0

10

20

30

【0168】

実施例17：構成物の調製（Lu-177、2.4M尿素、0.1M LuCl₃、45分間加熱）

Lu-177を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含む塩化ルテチウムとして得た。95 μLの5M尿素を、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で95 μLの0.2M LuCl₃および10 μLのLu-177と混合した。この溶液を、VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして約90°の水を含む100mLビーカー内に45分間下ろした。

【0169】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式(I)（式中、q、t、b、c、rおよびvは全て0に等しく、aは1に等しく、かつM*はLu-177である）；および式(II)（式中、q、vおよびrは全て0に等しく、かつM*はLu-177である）。

【0170】

実施例18：マウス筋肉およびラット膝に投与した実施例17の構成物

6匹の雄BALB/cマウスおよび6匹の雄Sprague Dawleyラットは、それぞれ実施例2の方法で、実施例17の手順に従って調製した20 μLの構成物を注入し、飼育した。動物は、2つの群に分け、12日（約2半減期）、19日（約3半減期）および25日（約4半減期）目に屠殺し、実施例2の方法で分析した。以下の表9に示すデータは、各組織／試料における注入量の平均パーセント（%ID）を示す。

【0171】

40

【表9】

表9. Lu-177の注入量の平均% (% ID)

	マウス			ラット		
	12日目	19日目	25日目	12日目	19日目	25日目
血液	0.0	0.0	0.0	—	—	—
血液(計算値)	—	—	—	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0	—	—	—
骨部(計算値)	—	—	—	0.7	1.0	1.1
左太もも	0.0	0.0	0.0	—	—	—
筋肉(計算値)	—	—	—	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.2	0.2	0.2	—	—	—
脚(注入部位を含む)	99.7	99.7	99.7	98.8	98.7	98.6
尿/糞	0.1	0.0	0.1	0.3	0.3	0.3

【0172】

実施例19：構成物の調製(Y-90で被覆した2.0 μm磁性ヒドロキシアパタイト粒子 - 加熱により開始)

Y-90を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含むものとして得た。活性はCapintec CRC-55線量キャリブレータを使用して測定したところ、約1.187mCiであった。活性濃度は、0.05M HClを加えることにより約31.24 μCi/μLとなるように調整した。

【0173】

2.0 μmの磁性ヒドロキシアパタイト粒子(chemicell GmbH)を蒸留水中に含む2.1 μLの50mg/mLスラリーを、スクリューキャップ付きのマイクロ遠心管中で209 μLの8.6M尿素、10 μLの0.3M YCl₃および777 μLの蒸留水と混合し、その後VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。マイクロピペットを使用して、375 μLを取り、別のマイクロ遠心管中に入れた。15 μLのY-90溶液(上記で調製)をこの新しいバイアルに加えた。活性を測定したところ、381 μCiであった。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして約90°の水を含む100mLビーカー内に4時間下ろした。この混合物を、30秒毎に手で振とうし、粒子を再懸濁した。

【0174】

加熱後、バイアルを磁石の隣に2分間置いた。磁性粒子をバイアルの一方に吸着させることで、325 μLの上清を容易に除去できた。上清の活性は19.02 μCiであった。粒子を懸濁液に戻すために、325 μLの生理食塩水を加え、その後混合物を5秒間ボルテックスにかけた。

【0175】

10

20

30

40

50

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式（I）（式中、 t 、 b 、 c 、 r および v は全て0に等しく、 q および a はいずれも1に等しく、かつ M^* はY-90である）；および式（II）（式中、 v および r はいずれも0に等しく、 q は1に等しく、かつ M^* はY-90である）。

【0176】

実施例20：マウス筋肉に投与した実施例19の構成物

6匹の雄BALB/cマウスは、それぞれ実施例2の方法で、実施例19の手順に従つて調製した20μLの構成物を注入し、飼育し、屠殺しそして分析した。以下の表10に示すデータは、各組織／試料における注入量の平均パーセント(%ID)を示す。

【0177】

【表10】

10

表10. Y-90の注入量の平均% (%ID)

	6日目	8日目	11日目
血液	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0
左太もも	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.3	0.4	0.6
脚（注入部位を含む）	99.5	99.5	99.3
尿/糞	0.2	0.1	0.1

20

30

【0178】

実施例21：構成物の調製(Y-90で被覆した2.0μmの磁性ヒドロキシアパタイト粒子 - ウレアーゼにより開始)

Y-90を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含むものとして得た。活性はCapintec CRC-55線量キャリブレータを使用して測定したところ、約1.18mCiであった。活性濃度は、44μLの0.05M HClを加えることにより約40μCi/μLとなるように調整した。

【0179】

40

2.0μmの磁性ヒドロキシアパタイト粒子を蒸留水中に含む2.1μLの50mg/mLスラリーを、スクリューキャップ付きのマイクロ遠心管中で209μLの8.6M尿素、10μLの0.3M YCl₃および777μLの蒸留水と混合し、その後VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。マイクロピペットを使用して、375μLを取り、別のマイクロ遠心管中に入れた。15μLのY-90溶液（上記で調製）をこの新しいバイアルに加え、ミニボルテックスを使用して5秒間混合した。その後、25μLの酢酸緩衝20mg/mLウレアーゼ溶液を加え、バイアルを5秒間ボルテックスにかけた。この混合物を、ニューテーラー上に置き、1時間室温で穏やかに攪拌した。

【0180】

その後、バイアルを磁気スタンドに2分間置いた。磁性粒子をバイアルの一方に集める

50

ことで、 $360 \mu\text{L}$ の上清を容易に除去できた。粒子を懸濁液に戻すために、 $360 \mu\text{L}$ の生理食塩水を加え、混合物を 5 秒間ボルテックスにかけた。

【0181】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式(I)（式中、 t 、 b 、 c 、 r および v は全て 0 に等しく、 q および a はいずれも 1 に等しく、かつ M^* は Y - 90 である）；および式(II)（式中、 v および r はいずれも 0 に等しく、 q は 1 に等しく、かつ M^* は Y - 90 である）。

【0182】

実施例 22：マウス筋肉およびラット膝に投与した実施例 21 の構成物

6 匹の雄 BALB/c マウスおよび 6 匹の雄 Prague Dawley ラットは、それぞれ実施例 2 の方法で、実施例 21 の手順に従って調製した $20 \mu\text{L}$ の構成物を注入し、飼育し、屠殺しそして分析した。以下の表 11 に示すデータは、各組織 / 試料における注入量の平均パーセント (% ID) を示す。

【0183】

【表 11】

表 11. Y-90 の注入量の平均% (% ID)

	マウス			ラット		
	6 日目	8 日目	11 日目	6 日目	8 日目	11 日目
血液	0.0	0.0	0.0	--	--	--
血液 (計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0	--	--	--
骨部 (計算値)	--	--	--	0.5	0.0	0.0
左太もも	0.0	0.0	0.0	--	--	--
筋肉 (計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.1	0.6	0.0	--	--	--
脚 (注入部位を含む)	99.8	99.2	100.0	98.3	98.2	99.1
尿/糞	0.1	0.2	0.0	1.1	1.8	0.9

10

20

30

40

【0184】

実施例 23：構成物の調製 (Y-90 で被覆した $5.0 \mu\text{m}$ のヒドロキシアパタイト粒子 - 加熱により開始)

Y-90 を、Perkin Elmer より最小容量の 0.05M の HCl 中に含むものとして得た。活性は Capintec CRC-55 線量キャリブレータを使用して測定したところ、約 1.187 mCi であった。活性濃度は、0.05M HCl を加えることにより約 31.24 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ となるように調整した。

【0185】

5.0 μm の磁性ヒドロキシアパタイト粒子 (Fluidnova) を蒸留水中に含む

50

2.1 μL の 50 mg / mL スラリーを、スクリュー キャップ付きのマイクロ遠心管中で 209 μL の 8.6 M 尿素、10 μL の 0.3 M YCl₃ および 777 μL の蒸留水と混合し、VWR ミニボルテックスを使用して 5 秒間混合した。マイクロピペットを使用して、300 μL を取り、別のマイクロ遠心管中に入れた。12 μL の Y-90 溶液（上記で調製）をこの新しいバイアルに加えた。活性を測定したところ、380 μCi であった。小さな円盤状の磁気攪拌子をバイアルに入れ、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして水を含む 100 mL ビーカー内に下ろし、約 90 度で 4 時間加熱した。

【0186】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式(I)（式中、t、b、c、r および v は全て 0 に等しく、q および a はいずれも 1 に等しく、かつ M* は Y-90 である）；および式(II)（式中、v および r はいずれも 0 に等しく、q は 1 に等しく、かつ M* は Y-90 である）。

【0187】

実施例 24：マウス筋肉およびラット膝に投与した実施例 23 の構成物

6 匹の雄 BALB/c マウスおよび 6 匹の雄 Sprague Dawley ラットは、それぞれ実施例 2 の方法で、実施例 23 の手順に従って調製した 20 μL の構成物を注入し、飼育し、屠殺しそして分析した。以下の表 12 に示すデータは、各組織 / 試料における注入量の平均パーセント (% ID) を示す。

【0188】

【表 12】

10

20

30

40

表 12. 注入量の平均% (% ID)

	マウス			ラット		
	6 日目	8 日目	11 日目	6 日目	8 日目	11 日目
血液	0.0	0.0	0.0	—	—	—
血液（計算値）	—	—	—	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0	—	—	—
骨部（計算値）	—	—	—	0.9	0.8	0.2
左太もも	0.0	0.0	0.0	—	—	—
筋肉（計算値）	—	—	—	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.8	0.6	1.1	—	—	—
脚（注入部位を含む）	98.7	98.8	98.4	97.8	97.7	98.3
尿/糞	0.5	0.6	0.5	1.2	1.5	1.5

【0189】

実施例 25：構成物の調製 (Y-90 で被覆した 5.0 μm のヒドロキシアパタイト粒子 - ウレアーゼにより開始)

Y-90 を、Perkin Elmer より最小容量の 0.05 M の HCl 中に含むものとして得た。活性は Capintec CRC-55 線量キャリブレータを使用して測

50

定したところ、約 1 . 1 8 m C i であった。活性濃度は、4 4 μ L の 0 . 0 5 M H C l を加えることにより約 4 0 μ C i / μ L となるように調整した。

【 0 1 9 0 】

5 . 0 μ m の磁性ヒドロキシアパタイト粒子を蒸留水中に含む 2 . 1 μ L の 5 0 m g / m L スラリーを、スクリュー キャップ付きのマイクロ遠心管中で 2 0 9 μ L の 8 . 6 M 尿素、1 0 μ L の 0 . 3 M Y C l₃ および 7 7 7 μ L の蒸留水と混合した。この溶液を、V W R ミニボルテックスを使用して 5 秒間混合した。マイクロピペットを使用して、3 7 5 μ L を取り、別のマイクロ遠心管中に入れた。1 5 μ L の Y - 9 0 溶液（上記で調製）をこの新しいバイアルに加えた。活性を測定したところ、3 8 0 μ C i であった。2 0 μ L の酢酸緩衝 2 0 m g / m L ウレアーゼ溶液をバイアルに加え、ニューテーラー上に置き、1 時間穏やかに攪拌した。バイアルを次に 1 . 5 分間 1 0 R P M の設定で遠心分離した。4 0 0 μ L の上清はマイクロピペットを用いて慎重に除いた。除去した上清の活性は 2 1 . 1 μ C i であった。元のバイアルに 4 0 0 μ L の生理食塩水を加え、そしてバイアルはミニボルテックスを用いて 5 分間混合した。 10

【 0 1 9 1 】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式（ I ）（式中、t 、 b 、 c 、 r および v は全て 0 に等しく、q および a はいずれも 1 に等しく、かつ M * は Y - 9 0 である）；および式（ I I ）（式中、v および r はいずれも 0 に等しく、q は 1 に等しく、かつ M * は Y - 9 0 である）。 20

【 0 1 9 2 】

実施例 2 6 : マウス筋肉に投与した実施例 2 5 の構成物

6 匹の雄 B A L B / c マウスはそれぞれ実施例 2 の方法で、実施例 2 5 の手順に従って調製した 2 0 μ L の構成物を注入し、飼育し、屠殺しそして分析した。以下の表 1 3 に示すデータは、各組織 / 試料における注入量の平均パーセント（% I D ）を示す。 20

【 0 1 9 3 】

【 表 1 3 】

表 1 3 . Y - 9 0 の注入量の平均% (% I D)

	6 日目	8 日目	11 日目
血液	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.0	0.0	0.0
左太もも	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.0
屠体部分	0.3	0.5	0.2
脚（注入部位を含む）	99.5	99.3	99.8
尿/糞	0.2	0.3	0.0

【 0 1 9 4 】

実施例 2 7 : 構成物の調製 (S n - 1 1 7 m 、 0 . 0 0 5 M S n C l₄ 、 0 . 0 1 M Y C l₃ 、 1 . 4 M 尿素、4 時間加熱)

30

40

50

$S n - 117 m$ は $4 N H C 1$ 中に含まれ、その活性濃度は $5 \mu L$ 中約 $63.1 mCi$ であった。酸濃度は、 $15 \mu L$ の $0.05 M H C 1$ を加えることにより約 $1.1 M H C 1$ に下げた。

【0195】

$170 \mu L$ の $3 M$ 尿素、 $0.04 M Y C 1_3$ を含む $85 \mu L$ の $0.05 M H C 1$ 、 $0.02 M S n C 1_4$ を含む $85 \mu L$ の $0.05 M H C 1$ および $18 \mu L$ の $S n - 117 m$ (上記で調製) をスクリューキャップ付きのマイクロ遠心管中で混合した。この溶液を、VWRミニボルテックスを使用して 5 秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして約 90 の水を含む $100 mL$ ビーカー内に 4 時間下ろした。

【0196】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式(I)（式中、 q 、 t 、 a 、 b および r は全て 0 に等しく、 c および p はいずれも 1 に等しく、かつ M は Y である）；および式(IV)（ここで、 q および r はいずれも 0 に等しく、 p は 1 に等しく、かつ M は Y である）。

【0197】

実施例 28：ラット膝に投与した実施例 27 の構成物

4 匹の雄 *S prague Dawley* ラットは、それぞれ実施例 2 の方法で、実施例 27 の手順に従って調製した $20 \mu L$ の構成物を注入し、飼育した。動物は、2 つの群に分け、13 日（約 1 半減期）および 28 日（約 2 半減期）目に屠殺し、実施例 2 の方法で分析した。以下の表 14 に示すデータは、各組織 / 試料における注入量の平均パーセントを示す。

【0198】

【表 14】

表 14. $S n - 117 m$ の注入量の平均% (% ID)

	13 日目	28 日目
血液（計算値）	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0
肺	0.0	0.0
骨部（計算値）	0.4	0.6
筋肉（計算値）	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0
胃	0.0	0.0
脚(注入部位)	98.8	98.2
尿/糞	0.8	1.2

【0199】

実施例 29：構成物の調製 ($S n - 117 m$ 、 $0.01 M S n C 1_4$ 、 $0.47 M$ 尿素、4 時間加熱)

$170 \mu L$ の $1 M$ 尿素、 $0.02 M S n C 1_4$ を含む $170 \mu L$ の $0.05 M H C 1$ および $18 \mu L$ の $S n - 117 m$ (実施例 27 で調製) を、スクリューキャップ付きのマイクロ遠心管中で混合した。この溶液を、VWRミニボルテックスを使用して 5 秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして約 90 の水を含む $100 mL$ ビーカー内に 4 時間下ろした。

10

20

30

40

50

0 mL ピーカー内に 4 時間下ろした。

【0200】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式（I）（式中、 q 、 t 、 a 、 b 、 p および r は全て 0 に等しく、 c は 1 に等しい）；および式（IV）（式中、 q 、 p および r は全て 0 に等しい）。

【0201】

実施例 30：ラット膝に投与した実施例 29 の構成物

3 匹の雄 *S prague Dawley* ラットは、それぞれ実施例 2 の方法で、実施例 29 の手順に従って調製した 20 μ L の構成物を注入し、飼育した。1 匹の動物は、13 日（約 1 半減期）目に屠殺し、2 匹の動物は、28 日（約 2 半減期）目に塗擦し、実施例 2 の方法で分析した。以下の表 15 に示すデータは、各組織 / 試料における注入量の平均パーセントを示す。

【0202】

【表 15】

表 15. Sn-117m の注入量の平均% (% ID)

	13 日目	28 日目
血液（計算値）	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0
肺	0.0	0.0
骨部（計算値）	0.0	0.0
筋肉（計算値）	0.0	0.0
肝臓	0.0	0.0
脾臓	0.0	0.0
腎臓	0.0	0.0
小腸	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0
胃	0.0	0.0
脚(注入部位)	99.9	99.9
尿/糞	0.1	0.1

10

20

30

30

【0203】

実施例 31：構成物の調製 (Sn-117m、0.004M SnCl₄、0.036M FeCl₃、2.25M 尿素、2 時間加熱)

50 μ L の 5 M 尿素、0.04 M SnCl₄ を含む 12 μ L の 0.05 M HCl、0.16 M FeCl₃ を含む 25 μ L の 0.05 M HCl、13 μ L の 脱イオン水 および 11 μ L の Sn-117m (21.9 μ Ci) を、1.5 mL スクリューキャップ付きのマイクロ遠心管中で混合した。この溶液を、VWR ミニボルテックスを使用して 5 秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして約 90 mL の水を含む 100 mL ピーカー内に 2 時間下ろした。最終 pH は 6.5 ~ 7 であった。

【0204】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式（I）（式中、 q 、 a 、 b 、 p および r は全て 0 に等しく、 t および c はいずれも 1 に等しい）；および式（V）（式中、 p は 0 に等しい）。

【0205】

実施例 32：ラット膝に投与した実施例 31 の構成物

40

50

1匹の雄 Sprague Dawley ラットは、実施例2の方法で、実施例31の手順に従って調製した 20 μL の構成物を注入し、飼育した。動物は、4日目に屠殺し、実施例2の方法で分析した。以下の表16に示すデータは、各組織 / 試料における注入量の平均パーセントを示す。

【0206】

【表16】

表16. Sn-117mの注入量の平均% (% ID)

	4日目
血液(計算値)	0.0
心臓	0.0
肺	0.0
骨部(計算値)	0.3
筋肉(計算値)	0.1
肝臓	0.0
脾臓	0.0
腎臓	0.0
小腸	0.0
大腸	0.0
胃	0.0
脚(注入部位)	99.2
尿/糞	0.4

10

20

30

【0207】

実施例33：構成物の調製 (Y-90、0.24M尿素、0.005M YCl₃ 1.5 時間加熱)

Y-90を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含む塩化イットリウムとして得た。活性を測定したところ約40mCiであった。

【0208】

95 μL の 0.5 M 尿素を、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で 95 μL の 0.01 M YCl₃ および 10 μL の Y-90 溶液と混合した。活性は線量キャリブレータ測定したところ、30 mCi であった。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして沸騰水を含む 500 mL ピーカー内に 1.5 時間下ろした。

【0209】

次いで、これに 5 μL の 0.2 % エリオグラウシン (FD & C Blue #1) を加え溶液を着色し、分注の際の可視化を容易にした。

40

【0210】

本実施例の構成物は、次式の両者の代表的なものである：式(I)(式中、q、t、b、c、r および v は全て 0 に等しく、a は 1 に等しく、かつ M* は Y-90 である)；および式(II)(式中、q、v および r は全て 0 に等しく、かつ M* は Y-90 である)。

【0211】

実施例34：犬の骨肉腫の治療

4歳齢で 147 ポンド (67 kg) の雄セントバーナードは、疼痛を示し、跛行していた。右橈骨遠位端の X 線検査により、約 90 cc 容量の腫瘍が示された。この腫瘍は、生検を通じグレード I または II の骨肉腫であると診断された。胸部 X 線によると、肺への

50

転移は見られなかった。

【0212】

治療の日に、犬を麻酔し、橈骨遠位端の部分を剃毛した。骨肉腫は、容易に認識できた。

【0213】

カスタムメイドの3ピースアダプター（皮下、皮質、スタイルット）およびマイクロ骨ドリル（Valco Instruments Company）を使用して、合計38個の0.45nmの孔を、1cm間隔、深さ1～3cmで腫瘍内に作成した。皮下アダプタが骨に固定され、ワイヤドリルビットのためのガイドとなり、皮質アダプタが皮下アダプタを介してスライドし、ドリルで開けた孔の中に延伸して位置的損失が回避され、スタイルットアダプタが皮質アダプタを介してスライドし、体液の損失および凝固が防がれる。

【0214】

スタイルットアダプタを除去した後10μLシリングを用いるとき、一度に、実施例3の手順に従って調製したY-90構成物を、各皮質アダプタを介して腫瘍に注入した。孔の深さに応じて、1.5μL（約200μCi）の注入を、1cm間隔を保つように1、2または3回行った。合計117μL（約17mCi）を腫瘍に注入した。線量測定計算では、上述のように間隔をあけてこの量の構成物を注入すると、全体の腫瘍塊に最低50Gyが送達されることが示された。アダプタは、注入直後に取り除いた。

【0215】

サーベイメータを用いてスキャンしたところ、全活性が腫瘍に局在したことが示された。

【0216】

治療翌日、犬は跛行なく歩行していた。最近の検査（治療後1.5ヶ月）では、血液検査（CBC）およびX線写真による骨髄抑制の形跡および転移の形跡は見られなかった。この治療は犬の生活の質にプラスの影響を持っていたというのが独立した臨床医ならびに犬の飼主の意見であり、彼らはこれまでの進捗状況および目立った副作用がないことに満足している。その他の観察事項として、食欲減退がみられないこと、および鎮痛薬を必要としない継続的な痛みの緩和が挙げられた。

【0217】

比較例A：構成物の調製（Y-90、生理食塩水）

Y-90を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含む塩化イットリウムとして得た。活性濃度は、11μLの0.05M HClを1μLのY-90に加えることにより約200μCi/μLとなるように調整した。活性をCapintec CRC-55線量キャリブレータを用いて測定したところ、2500μCiであった。

【0218】

420μLの生理食塩水を、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で4μLのY-90溶液（上記で調製）と混合した。この溶液を、VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。注入用に吸引する前のpHは、約4.7であった。

【0219】

比較例B：比較例Aの構成物のマウス筋肉およびラット膝への投与

6匹の雄BALB/cマウスおよび6匹の雄Prague Dawleyラットは、それぞれ実施例2の方法で比較例Aの手順に従って調製した20μLの構成物を注入し、飼育し、屠殺しそして分析した。以下の表17に示すデータは、各組織／試料における注入量の平均パーセント（%ID）を示す。

【0220】

10

20

30

40

【表17】

表17. Y-90の注入量の平均% (%ID)

	マウス			ラット		
	6日目	8日目	11日目	6日目	8日目	11日目
血液	0.0	0.0	0.0	--	--	--
血液(計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
心臓	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0
左大腿骨	1.7	2.2	2.7	--	--	--
骨部(計算値)	--	--	--	42.9	37.6	48.0
左太もも	0.0	0.0	0.0	--	--	--
筋肉(計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
肝臓	2.6	2.0	1.7	0.9	0.8	0.3
脾臓	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0
腎臓	1.7	1.7	1.7	0.9	0.6	0.6
小腸	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
大腸	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0
胃	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	0.1
屠体部分	40.7	47.9	51.3	--	--	--
脚(注入部位を含む)	10.2	10.0	13.7	29.6	32.2	26.9
尿/糞	42.4	35.4	28.2	24.9	28.1	23.9

【0221】

比較例C：構成物の調製(Y-90、1M NaOH)

Y-90を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含む塩化イットリウムとして得た。活性はCapintec CRC-55線量キャリブレータを使用して測定したところ、約10mCiであった。活性濃度は、0.05M HClを加えることにより約50μCi/μLとなるように調整した。

【0222】

190μLの1M NaOHを、小さなスクリュークリップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で10μLのthe Y-90(上記で調製)と混合した。この溶液を、VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。

【0223】

比較例D：比較例Cの構成物のマウス筋肉およびラット膝への投与

6匹の雄BALB/cマウスおよび6匹の雄Prague Dawleyラットは、それぞれ実施例2の方法で、比較例Cの手順に従って調製した20μLの構成物を注入し、飼育し、屠殺そして分析した。以下の表18に示すデータは、各組織/試料における注入量の平均パーセント(%ID)を示す。

【0224】

10

20

30

40

【表18】

表18. Y-90の注入量の平均% (%ID)

	マウス			ラット		
	6日目	8日目	11日目	6日目	8日目	11日目
血液	0.0	0.0	0.1	—	—	—
血液(計算値)	—	—	—	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.2	0.2	0.4	—	—	—
骨部(計算値)	—	—	—	4.9	5.1	7.8
左太もも	0.0	0.0	0.1	—	—	—
筋肉(計算値)	—	—	—	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.2	0.3	0.4	0.3	0.2	0.3
脾臓	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
腎臓	0.2	0.2	0.4	0.2	0.1	0.1
小腸	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
胃	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
屠体部分	4.1	7.8	6.2	—	—	—
脚(注入部位を含む)	92.0	87.5	85.9	91.7	90.8	84.7
尿/糞	3.2	3.9	5.5	2.9	3.8	7.2

【0225】

比較例E：構成物の調製(Y-90、1M Na₂CO₃)

Y-90を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含む塩化イットリウムとして得た。活性はCapintec CRC-55線量キャリブレータを使用して測定したところ、約10mCiであった。活性濃度は、0.05M HClを加えることにより約50μCi/μLとなるように調整した。

【0226】

190μLの1M Na₂CO₃を、小さなスクリュークリップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で10μLのY-90(上記で調製)と混合した。この溶液を、VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。

【0227】

比較例F：比較例Cの構成物のマウス筋肉およびラット膝への投与

6匹の雄BALB/cマウスおよび6匹の雄Prague Dawleyラットは、それぞれ実施例2の方法で、比較例Eの手順に従って調製した20μLの構成物を注入した、飼育し、屠殺しそして分析した。以下の表19に示すデータは、各組織/試料における注入量の平均パーセント(%ID)を示す。

【0228】

10

20

30

40

【表19】

表19. Y-90の注入量の平均% (% ID)

	マウス			ラット		
	6日目	8日目	11日目	6日目	8日目	11日目
血液	0.0	0.0	0.1	--	--	--
血液(計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
肺	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
左大腿骨	0.3	0.7	0.9	--	--	--
骨部(計算値)	--	--	--	16.0	16.8	20.9
左太もも	0.0	0.0	0.1	--	--	--
筋肉(計算値)	--	--	--	0.0	0.0	0.0
肝臓	0.5	1.2	0.9	3.2	1.2	1.3
脾臓	0.0	0.1	0.1	0.4	0.2	0.1
腎臓	0.5	0.6	0.7	0.5	0.4	0.6
小腸	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
大腸	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0
胃	0.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
屠体部分	8.3	15.7	15.8	--	--	--
脚(注入部位を含む)	83.5	71.6	70.7	69.0	70.2	60.5
尿/糞	6.7	9.8	10.1	10.6	10.9	16.4

【0229】

比較例G: 塩化Ho-166

0.1M HCl中に含まれるHo-166を、MURRより得た。pHを、pH紙を用いて測定したところ、約1のpHを示した。小型ドリルを使用して、麻酔したSprague Dawleyラットの大脛骨に孔を作成した。小型ポンプを使用して、ドリルで作成した孔に3μLのHo-166溶液を送達した。線量の注入から2時間後にラットを屠殺し、解剖した。注入部位に見られた活性量は、注入した線量の5%であった。線量の52%が肝臓で見られ、線量の23%は骨の残りの部分で見られた。

【0230】

比較例H: 構成物の調製(Sm-153-DOTP)

0.1M HCl中に含まれるSm-153を、MURRより得た。Sm-153およびDOTMPの間で形成される複合体は、Sm-153および5μLの13mg/mLのDOTMPを含む5.6μLの溶液(あらかじめpH7~8に調整)および4μLの水を混合することにより調製した。高い複合体の収率を得るために、さらに5μLのDOTMP溶液を加えた。複合体として見られたSmの量は、イオン交換クロマトグラフィーによると99%であった。DOTMPを調製し、公知の合成技術によって精製した。キレート剤は99%超の純度であった。

【0231】

小型ドリルを使用して、麻酔したSprague Dawleyラットの大脛骨に孔を作成した。小型ポンプを使用して、ドリルで作成した孔に2μLのSm-153-DOTP溶液を送達した。線量の注入から2時間後にラットを屠殺し、解剖した。注入部位に見られた活性量は、注入した線量の9%であり、約20%が骨の残りの部分で見られた。注入した線量の平均65%が尿で見られた。

10

20

30

40

50

【0232】

比較例I：構成物の調製(Ho-166、1M NaOH、FeCl₃)およびマウス筋肉への投与

Ho-166を、MURRより850μLの0.05M HCl中に含む塩化ホルミウムとして得た。活性はCapintec CRC線量キャリブレータを使用して測定したところ、1mCiであった。線量濃度を上げるため、溶液を約90°の加熱ブロック内に置き、余分な液体を蒸発させた。40分後、溶液を熱源から取り出し、50μLを取り小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管内に入れた。測定分の活性は800μCiであった。最終活性は、μLあたり16μCiであった。

【0233】

10

FeCl₃溶液は、0.0956グラムのFeCl₃·6H₂Oを20ミリリットルの蒸留水中に溶解させることにより調製した。27μLの上記で調製したHo-166溶液を500μLのFeCl₃溶液と混合し、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中に入れ、30μLの1N NaOH溶液を混合しながら加え、次に反応混合物をVWRミニボルテックスを使用して5秒間攪拌した。

【0234】

2匹の雄BALB/cマウスは、それぞれ実施例2の方法で、20μLの当該構成物を注入し、飼育した。動物は、3日目に屠殺し、実施例2の方法で分析した。線量の約95.6%が注入部位に見られた。しかし、3.3%が屠体（屠体は、残りの筋骨格構造、生殖器官、皮膚、頭部、体肢および尾より構成される）、0.7%が肝臓、0.3%が尿/糞、そして0.1%が腎臓で見られた。

20

【0235】

比較例J：構成物の調製(Y-90、1M NaOH、FeCl₃)およびマウス筋肉への投与

Y-90を、Perkin Elmerより最小容量の0.05MのHCl中に含む塩化イットリウムとして得た。活性は、11μLの0.05M HClを1μLのY-90に加えることにより約200μCi/μLとなるように調整した。活性は、Capintec CRC線量キャリブレータを用いて測定したところ、2500μCiであった。

【0236】

FeCl₃溶液は、0.0956グラムのFeCl₃·6H₂Oを20ミリリットルの蒸留水に溶解させることにより調製した。27μLの上記で調製したY-90溶液を500μLのFeCl₃溶液と混合し、小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中に入れ、30μLの1N NaOH溶液を混合しながら加え、次に反応混合物をVWRミニボルテックスを使用して5秒間攪拌した。その後、マイクロ遠心管を5分間1600RPMのエッペンドルフマイクロ遠心機にかける追加の精製工程を行った。遠心分離後、450μLの上清を慎重に取り、別のバイアルに入れた。上清の活性は24μCiであった。450μLの生理食塩水を元のバイアルに加え、ミニボルテックスを使用して5秒間混合した。

30

【0237】

2匹の雄BALB/cマウスは、それぞれ実施例2の方法で、20μLの当該構成物を注入し、飼育した。動物は、11日目に屠殺し、実施例2の方法で分析した。線量の約94.7%が注入部位に見られた。しかし、3.5%が屠体（屠体は、残りの筋骨格構造、生殖器官、皮膚、頭部、体肢および尾より構成される）、1.4%が尿/糞、0.1%が肝臓、0.1%が腎臓、そして0.1%が左大腿骨で見られた。

40

【0238】

比較例K：構成物の調製(Sn-117m-DTPA)

342μLの50mMジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)溶液を、スクリューキャップ付きのマイクロ遠心管中で20μLのSn-117m溶液（実施例27の手順に従って調製）と混合した。バイアルを回転プラットホームの上に一晩置いた。この溶液を、VWRミニボルテックスを使用して5秒間混合した。複合体の収率は陽イオン交換カラム

50

(S P Sephadex C - 25、Sigma Aldrich)を使用して決定したところ94%であった。

【0239】

比較例L：ラット膝に投与した比較例Kの構成物

3匹の雄Sprague Dawleyラットは、それぞれ実施例2の方法で、比較例Kの手順に従って調製した20μLの構成物を注入し、飼育した。1匹の動物は14日（約1半減期）目に、そして2匹の動物は、28日（約2半減期）目に屠殺し、実施例2の方法で分析した。以下の表20に示すデータは、各組織／試料における注入量の平均パーセントを示す。

【0240】

【表20】

10

表20. Sn-117mの注入量の平均% (%ID)

	14日目	28日目
血液（計算値）	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0
肺	0.0	0.0
骨部（計算値）	28.0	30.0
筋肉（計算値）	0.3	0.1
肝臓	0.4	0.4
脾臓	0.0	0.0
腎臓	0.4	0.3
小腸	0.0	0.0
大腸	0.0	0.0
胃	0.0	0.0
脚（注入部位）	31.2	22.6
尿/糞	39.5	46.6

20

30

【0241】

比較例M：構成物の調製 (Sn-117m-クエン酸塩)

活性濃度が10μL中で約77mCiのSn-117mを含む4N HClを190μLの0.1Mクエン酸と混合した。pHは1~2であった。pHはNH₄OHおよびNaOHを用いて初期値の1~2から6~7に調整した。

【0242】

比較例N：ラット膝に投与した比較例Mの構成物

2匹の雄Sprague Dawleyラットは、それぞれ実施例2の方法で、比較例Mの手順に従って調製した20μLの構成物を注入し、飼育した。動物は、14日（約1半減期）目に屠殺し、実施例2の方法で分析した。以下の表21に示すデータは、各組織／試料における注入量の平均パーセントを示す。

【0243】

40

【表 2 1】

表 2 1. Sn - 117m の注入量の平均% (% ID)

	14 日目
血液 (計算値)	0.0
心臓	0.0
肺	0.0
骨部 (計算値)	22.8
筋肉 (計算値)	0.7
肝臓	0.3
脾臓	0.0
腎臓	0.7
小腸	0.1
大腸	0.1
胃	0.0
脚(注入部位)	15.5
尿/糞	59.6

10

20

【0244】

比較例O：構成物の調製 (Sn (II) - 117m、0.01M SnCl₄、0.45M 尿素、4時間加熱)

活性濃度が 2 μCi / μL の第一錫 [Sn (II)] Sn - 117m を、Brookhaven National Laboratory より得た。35 μL のこの Sn (II) - 117m をスクリュークリップ付きのマイクロ遠心管中で 170 μL の 1M 尿素、170 μL の 0.02M SnCl₄ を含む 0.05M HCl と合わせた。この溶液を、VWR ミニボルテックスを使用して 5 秒間混合した。次に、バイアルをリングスタンドにクランプし、そして約 90° の水を含む 100 mL ピーカー内に 4 時間下ろした。

30

【0245】

比較例P：ラット膝に投与した比較例Oの構成物

4 匹の雄 Sprague Dawley ラットは、それぞれ実施例 2 の方法で、比較例 O の手順に従って調製した 20 μL の構成物を注入し、飼育した。動物は、14 日（約 1 半減期）および 28 日（約 2 半減期）目に屠殺し、実施例 2 の方法で分析した。以下の表 2 2 に示すデータは、各組織 / 試料における注入量の平均パーセントを示す。

【0246】

【表 2 2】

表 2 2. Sn-117m の注入量の平均% (% ID)

	14 日目	28 日目
血液 (計算値)	0.0	0.0
心臓	0.0	0.0
肺	0.0	0.0
骨部 (計算値)	22.4	22.4
筋肉 (計算値)	0.1	0.0
肝臓	0.5	0.3
脾臓	0.0	0.0
腎臓	0.4	0.3
小腸	0.1	0.0
大腸	0.2	0.0
胃	0.0	0.0
脚(注入部位)	48.6	36.3
尿/糞	27.7	40.6

10

20

【0247】

比較例 Q : 構成物の調製 (Sn - 117m、0.02M SnCl₄、1M NaOH)

Sn - 117m を含む 4N HCl を分析したところ、活性濃度が 5.1 μCi / μL であった。18 μL のこの Sn - 117m を小さなスクリューキャップ付きの円錐形のマイクロ遠心管中で 0.02M SnCl₄ を含む 170 μL の 0.05N HCl と合わせた。これに、100 μL の 1M NaOH を加えた。この溶液を、VWR ミニボルテックスを使用して 5 秒間混合した。

【0248】

比較例 R : ラット膝に投与した比較例 Q の構成物

2 匹の雄 Sprague Dawley ラットは、それぞれ実施例 2 の方法で、比較例 Q の手順に従って調製した 20 μL の構成物を注入し、飼育した。動物は、7 日目に屠殺し、実施例 2 の方法で分析した。以下の表 2 3 に示すデータは、各組織 / 試料における注入量の平均パーセントを示す。

30

【0249】

【表 2 3】

表 2 3. Sn-117mの注入量の平均% (% ID)

	7日目
血液(計算値)	0.1
心臓	0.0
肺	0.0
骨部(計算値)	6.5
筋肉(計算値)	0.8
肝臓	0.2
脾臓	0.0
腎臓	0.6
小腸	0.0
大腸	0.0
胃	0.0
脚(注入部位)	74.5
尿/糞	17.1

10

20

【0250】

本発明を、その好ましい実施形態を参照して説明してきたが、当業者は、本開示を読み理解の上、上述したまたは以下の特許請求の範囲に記載の本発明の範囲および主旨を逸脱することなく変更および修正が可能であることを認識できる。

フロントページの続き

(74)代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
(74)代理人 100179039
弁理士 伊藤 洋介
(72)発明者 デイビッド エー. ウィルソン
アメリカ合衆国, テキサス 77566, レイク ジャクソン, ティーローズ 204
(72)発明者 アール. キース フランク
アメリカ合衆国, テキサス 77566, レイク ジャクソン, パンシー パス 213
(72)発明者 ジェイミー サイモン
アメリカ合衆国, テキサス 77515, アングルトン, シーアール 605 316
(72)発明者 ドゥルース ケー. クランプ
アメリカ合衆国, テキサス 77566, レイク ジャクソン, ハックルベリー 229

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 特表2005-516933(JP, A)
特表平10-502408(JP, A)
特表平02-501062(JP, A)
特表2010-540627(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 51/00 - 51/12
C01F 17/00
JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)