

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-514597

(P2008-514597A)

(43) 公表日 平成20年5月8日(2008.5.8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 43/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/50 (2006.01)	A 6 1 K 9/50	4 C 0 8 1
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L 31/00	Z 4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-533462 (P2007-533462)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月19日 (2005. 7. 19)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年5月11日 (2007. 5. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/025645
 (87) 国際公開番号 W02006/036269
 (87) 国際公開日 平成18年4月6日 (2006. 4. 6)
 (31) 優先権主張番号 60/613, 098
 (32) 優先日 平成16年9月24日 (2004. 9. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 505361990
 バイオスフィア メディカル, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 370-1052, ロックランド, ヒ
 ンガム ストリート 1050
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 放射性同位体を結合し得、任意選択的に金属微粒子を含むミクロスフェア、およびそれらの使用方法

(57) 【要約】

本発明の1つの局面は、複数の陰性懸垂基、遷移金属、ランタニドまたは13~14族金属の酸化物、ポリオキソメタレートまたは金属水酸化物、またはこれらの組み合わせ、治療粒子を放出する第1の放射性同位体を含む親水性ポリマーを含むミクロスフェアに関する。一定の実施形態では、ミクロスフェアは、さらに、診断腺を放出する第2の放射性同位体を含み、第1の放射性同位体の原子番号は、第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない。一定の実施形態では、ミクロスフェアは、治療線放出の供給源としての³²Pおよび診断線放出の供給源としての⁶⁷Gaに結合したジルコニアを含浸させたポリマーから構成される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数の懸垂部分を含み、任意選択的に、不溶性遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせ、および第 1 の放射性同位体を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェア。

【請求項 2】

第 2 の放射性同位体をさらに含み、ここで、前記第 1 の放射性同位体の原子番号が前記第 2 の放射性同位体の原子番号と同一ではない、請求項 1 に記載のマイクロスフェア。

【請求項 3】

前記親水性ポリマーが、アクリル、ビニル、アセタール、アリル、セルロシクス (cellulose)、メタクリレート、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリイミド、ポリオレフィン、ポリホスフェート、ポリウレタン、シリコン、スチレニクス (styrenics)、およびポリサッカリドからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含む、請求項 1 または請求項 2 に記載のマイクロスフェア。

【請求項 4】

前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン (gelatin)、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N - [トリス (ヒドロキシメチル) メチル] アクリルアミド、N, N' - メチレン - ビス - アクリルアミド、N', N' - ジアリル - 酒石酸ジアミド、およびグリオキサール - ビス - アクリルアミドからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含む、請求項 1 または請求項 2 に記載のマイクロスフェア。

【請求項 5】

前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N - [トリス (ヒドロキシメチル) メチル] アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含む、請求項 1 または請求項 2 に記載のマイクロスフェア。

【請求項 6】

前記親水性ポリマーが、N - [トリス (ヒドロキシメチル) メチル] アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含む、請求項 1 または請求項 2 に記載のマイクロスフェア。

【請求項 7】

前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ホスフェート、ビスホスホン酸、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン (thiophenes)、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択される、請求項 1 または請求項 2 に記載のマイクロスフェア。

【請求項 8】

前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択される、請求項 1 または請求項 2 に記載のマイクロスフェア。

【請求項 9】

前記懸垂部分がホスホン酸である、請求項 1 または請求項 2 に記載のマイクロスフェア。

【請求項 10】

前記遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タンゲステン、タ

10

20

30

40

50

ンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含む、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項11】

前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含む、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

10

【請求項12】

前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキシメタレート、もしくは水酸化物、またはこれらの組み合わせを含む、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項13】

前記第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

20

【請求項14】

前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項15】

前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項16】

前記第2の放射性同位体が、 $\text{Tc}-99\text{m}$ 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

30

【請求項17】

前記第2の放射性同位体が ^{111}In である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項18】

前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、または ^{169}Yb であり、前記第2の放射性同位体が、 $\text{Tc}-99\text{m}$ 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項19】

前記第1の放射性同位体が ^{32}P であり、前記第2の放射性同位体が ^{111}In である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

40

【請求項20】

前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'-メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'-ジアリル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェ

50

ート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフェン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択される、請求項 1 または請求項 2 に記載のミクロスフェア。

【請求項 2 1】

前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N - [トリス (ヒドロキシメチル) メチル] アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択される、請求項 1 または請求項 2 に記載のミクロスフェア。

10

【請求項 2 2】

前記親水性ポリマーが、N - [トリス (ヒドロキシメチル) メチル] アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分がホスホン酸である、請求項 1 または請求項 2 に記載のミクロスフェア。

【請求項 2 3】

前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N - [トリス (ヒドロキシメチル) メチル] アクリルアミド、N , N ' メチレン - ビス - アクリルアミド、N ' , N ' ジアリル - 酒石酸ジアミド、およびグリオキサル - ビス - アクリルアミドからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフェン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択され、前記遷移金属、ランタニドもしくは 1 3 ~ 1 4 族酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タングステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含む、請求項 1 または請求項 2 に記載のミクロスフェア。

20

30

【請求項 2 4】

前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N - [トリス (ヒドロキシメチル) メチル] アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択され、前記遷移金属、ランタニドもしくは 1 3 ~ 1 4 族酸化物、ポリオキソメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属酸化物、ポリオキソメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせを含む、請求項 1 または請求項 2 に記載のミクロスフェア。

40

【請求項 2 5】

前記親水性ポリマーが、N - [トリス (ヒドロキシメチル) メチル] アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分がホスホン酸であり、前記遷移金属、ランタニドもしくは 1 3 ~ 1 4 族金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこ

50

これらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含む、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項26】

前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'ジアルリル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択され、前記遷移金属、ランタニドもしくは13~14族酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タンゲステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、前記第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

10

20

【請求項27】

前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択され、前記遷移金属、ランタニドもしくは13~14族酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

30

【請求項28】

前記親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分がホスホン酸であり、前記遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

40

【請求項29】

前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸

50

、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N - [トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N, N'メチレン-ビス-アクリルアミド、N', N'ジアルリル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサル-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフェン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択され、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タングステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、前記第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{65}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、前記第2の放射性同位体が、Tc-99m、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

10

20

【請求項30】

前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N - [トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択され、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属酸化物、ポリオキシメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせを含み、前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、前記第2の放射性同位体が、Tc-99m、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

30

【請求項31】

前記親水性ポリマーが、N - [トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分がホスホン酸であり、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P であり、前記第2の放射性同位体が、Tc-99m、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

40

【請求項32】

前記親水性ポリマーが、N - [トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、前記懸垂部分がホスホン酸であり、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコ

50

キシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、前記第1の放射性同位体が ^{32}P であり、前記第2の放射性同位体が ^{111}In である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項33】

使用時の前記第2の放射性同位体の前記第1の放射性同位体に対する放射活性比が約 $1:10^7$ の範囲である、請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項34】

使用時の前記第2の放射性同位体の前記第1の放射性同位体に対する放射活性比が約 $1:10^6$ の範囲である、請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項35】

使用時の前記第2の放射性同位体の前記第1の放射性同位体に対する放射活性比が約 $1:10^5$ の範囲である、請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項36】

使用時の前記第2の放射性同位体の前記第1の放射性同位体に対する放射活性比が約 $1:10^3$ の範囲である、請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項37】

前記第1の放射性同位体が約3%を超える範囲で前記マイクロスフェアから浸出せず、前記第2の放射性同位体が約3%を超える範囲で前記マイクロスフェアから浸出しない、請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項38】

前記第1の放射性同位体が約1%を超える範囲で前記マイクロスフェアから浸出せず、前記第2の放射性同位体が約1%を超える範囲で前記マイクロスフェアから浸出しない、請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項39】

前記マイクロスフェアが生物活性成分をさらに含む、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項40】

前記マイクロスフェアが造影剤をさらに含む、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項41】

前記造影剤が、放射線不透過物質、常磁性物質、重原子、遷移金属、ランタニド、アクチニド、および色素からなる群から選択される、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項42】

前記マイクロスフェアの直径が、約 $1\sim 2000\mu\text{m}$ の範囲である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項43】

前記マイクロスフェアの直径が、約 $1\sim 1000\mu\text{m}$ の範囲である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項44】

前記マイクロスフェアの直径が、約 $1\sim 500\mu\text{m}$ の範囲である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項45】

前記マイクロスフェアの直径が、約 $1\sim 100\mu\text{m}$ の範囲である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項46】

前記マイクロスフェアの直径が、約 $10\sim 40\mu\text{m}$ の範囲である、請求項1または請求項2に記載のマイクロスフェア。

【請求項47】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

10

20

30

40

50

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項48】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'-メチレン-ビス-アクリルアミド、N,N'-ジアリル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項49】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程であって、ここで、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項50】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、ミク

10

20

30

40

50

ロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、前記遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タンゲステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属またはこれらの組み合わせを含むことと、

前記マイクロロスフェア - 金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロロスフェアを第 1 の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項 5 1】

放射性マイクロロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、

前記マイクロロスフェア - 金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロロスフェアを第 1 の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第 1 の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性金属標識マイクロロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項 5 2】

放射性マイクロロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N - [トリス (ヒドロキシメチル) メチル] アクリルアミド、N , N ' メチレン - ビス - アクリルアミド、N ' , N ' ジアリル - 酒石酸ジアミド、およびグリオキサール - ビス - アクリルアミドからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含むことと、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、前記遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タンゲステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、

10

20

30

40

50

ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属またはこれらの組み合わせを含むことと、

前記マイクロスフェア - 金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

10

【請求項53】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

前記マイクロスフェア - 金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

20

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項54】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択されることと

30

、前記マイクロスフェア - 金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、または水酸化物に変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項55】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属またはこれらの組み合わせを含むことと、

前記マイクロスフェア - 金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形

40

50

成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項56】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{18}F 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項57】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択されることと、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属またはこれらの組み合わせを含むことと、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{18}F 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項58】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 59】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、前記懸垂部分がホスホン酸であることと、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項 60】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属がジルコニウムであることと、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項 61】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項 62】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、前記懸垂部分がホスホン酸であることと、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属がジルコニウムであることと、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アル

10

20

30

40

50

コキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項63】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項64】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'-メチレン-ビス-アクリルアミド、N,N'-ジアルキル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項65】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、もしくは水酸化物、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフェン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項66】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標

10

20

30

40

50

識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タングステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属酸化物、ポリオキシメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせを含むことと、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項67】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga 、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項68】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項69】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記懸垂部分がホスホン酸であることと、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項70】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせが、ジ

10

20

30

40

50

ルコニウムの酸化物、ポリオキシメタレート、もしくは水酸化物、またはこれらの組み合わせを含むことと、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項71】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項72】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、前記懸垂部分がホスホン酸であることと、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含むことと、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項73】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項74】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタ

10

20

30

40

50

ン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'ジアルル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、または水酸化物に変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項75】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項76】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、前記遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タングステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属またはこれらの組み合わせを含むことと、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項77】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフ

10

20

30

40

50

ェア - 金属複合体を形成する工程と、

前記マイクロスフェア - 金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

10

を含む、方法。

【請求項78】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、N - [トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

前記マイクロスフェア - 金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

20

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項79】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、

30

前記マイクロスフェア - 金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

40

を含む、方法。

【請求項80】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属がジルコニウムであることと、

前記マイクロスフェア - 金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アル

50

コキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

【請求項81】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項82】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、前記懸垂部分がホスホン酸であることと、前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属がジルコニウムであることと、

前記マイクロスフェア-金属複合体中の前記遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

前記金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項83】

前記マイクロスフェアを、治療部位で第1の放射性同位体と組み合わせる、請求項47～請求項82のいずれか1項に記載の方法。

【請求項84】

前記マイクロスフェアを第2の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体の原子番号が前記第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない、請求項47～請求項82のいずれか1項に記載の方法。

【請求項85】

前記マイクロスフェアを、治療部位で第1の放射性同位体と組み合わせる、請求項84に記載の方法。

【請求項86】

前記マイクロスフェアを、治療部位で第2の放射性同位体と組み合わせる、請求項84または請求項85のいずれか1項に記載の方法。

【請求項87】

前記マイクロスフェアを、カテーテルまたはシリンジを使用して投与する、請求項47～請

10

20

30

40

50

求項 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記マイクロスフェアをカテーテルによって投与する、請求項 4 7 ~ 請求項 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 9】

頭部障害、頸部障害、胸部障害、および腹部障害、骨盤障害、癌、慢性 (c r o n i c) 血友病性滑膜炎、または関節炎を罹患した哺乳動物の治療方法であって、放射性金属標識マイクロスフェアを投与する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、N - [トリス (ヒドロキシメチル) メチル] アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含むことと、前記懸垂部分がホスホン酸であることと、前記遷移金属、ランタニドもしくは 1 3 ~ 1 4 族金属がジルコニウムであることと、前記第 1 の放射性同位体が、 ^{32}P であることとを含む、方法。

10

【請求項 9 0】

前記マイクロスフェアを、癌、滑膜切除、または関節炎の治療で使用する、請求項 4 7 ~ 請求項 8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記マイクロスフェアを、癌の治療で使用する、請求項 4 7 ~ 請求項 8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 2】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、
複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、
前記マイクロスフェアを第 1 の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

20

【請求項 9 3】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、
複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N - [トリス (ヒドロキシメチル) メチル] アクリルアミド、N , N ' メチレン - ビス - アクリルアミド、N ' , N ' ジアリル - 酒石酸ジアミド、およびグリオキサール - ビス - アクリルアミドからなる群から選択される 1 つまたは複数の重合モノマーを含むことと、
前記マイクロスフェアを第 1 の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法。

30

【請求項 9 4】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、
複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、
前記マイクロスフェアを第 1 の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程と

40

50

を含む、方法。

【請求項 95】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、

前記マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

10

【請求項 96】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'ジアルリル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、

20

前記マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性ミ

30

クロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項 97】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

前記マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程と

40

を含む、方法。

【請求項 98】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択されることと、

前記マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項 99】

50

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、

前記マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項100】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、前記懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択されることと、

前記マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項101】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記懸垂部分がホスホン酸であることと、

前記マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項102】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、

前記マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、または ^{166}Ho であり、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項103】

放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、前記親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、前記懸垂部分がホスホン酸であることと、

前記マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、または ^{166}Ho であり、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法。

【請求項104】

前記マイクロスフェアを、治療部位で第1の放射性同位体と組み合わせる、請求項92～請求項103のいずれか1項に記載の方法。

【請求項105】

前記マイクロスフェアを第2の放射性同位体と組み合わせ、ここで、前記第1の放射性同位体の原子番号が前記第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない、請求項92～請求項104のいずれか1項に記載の方法。

【請求項106】

前記マイクロスフェアを、治療部位で第2の放射性同位体と組み合わせる、請求項104ま

10

20

30

40

50

たは請求項 105 に記載の方法。

【請求項 107】

前記マイクロスフェアを、カテーテルまたはシリンジを使用して投与する、請求項 92 ~ 請求項 106 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 108】

前記マイクロスフェアをカテーテルによって投与する、請求項 92 ~ 請求項 106 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 109】

前記マイクロスフェアを、癌、滑膜切除、または関節炎の治療で使用する、請求項 92 ~ 請求項 108 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 110】

前記マイクロスフェアを、癌の治療で使用する、請求項 92 ~ 請求項 108 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2004年9月24日出願の米国特許仮出願番号60/613,098号(その内容が本明細書中で参考として援用される)の優先の利益を主張する。

【背景技術】

20

【0002】

発明の背景

(塞栓)

血管塞栓の治療手順を使用して、*in vivo*で一定の病状を治療または防止する。一般に、これらの手順を、画像化制御下にてカテーテルまたはシリンジを使用して行い、標的血管中に固体または液体塞栓薬を配置する。

【0003】

塞栓を使用して、種々の器官(脳、肝臓、および脊髄)の血管を部分的または完全に閉塞することができる。塞栓の1つの適用例は、出血時に血流を停止または減少させることである。別の適用例は、組織への不可欠な血液および栄養素の送達を停止させること(例えば、固形腫瘍への血液供給を減少または拒絶すること)である。血管奇形の場合、塞栓によって血液が正常な組織に流れ、手術を補助し、出血のリスクを限定することができる。病状に依存して、塞栓を、一過性および永続的目的で使用することができる。

30

【0004】

塞栓は、種々の材料(耐久性材料(ポリビニル-アルコール不規則形状粒子、ゼラチン粒子、液体塞栓生成物、より最近では、球状固体ヒドロゲルが含まれる)など)を使用して実施されている。広範な種々の市販の塞栓材料は、比較的透明であるので、目視または追跡が困難であるか、放射線不透過性でなく、且つ磁気共鳴映像法、超音波、または核医学手順を使用して検出することができないので、投与前および投与中に通常の光で明確に目視することが出来ないか、投与後に検出することが困難である。

40

塞栓のためのマイクロスフェア

特許文献1および特許文献2は、細胞接着プロモーターおよび標識剤(*marking agent*)でコーティングした親水性アクリル系ポリマーを含む注射可能なマイクロスフェアを開示している。これらの特許に記載の標識剤には、化学色素、磁気共鳴画像化剤、および造影剤(バリウムまたはヨウ素塩など)が含まれる。有機色素は、芳香族構造および強いイオン電荷から構成される複雑な分子である。これらは、特に、いくつかの生物学的構造についてのアフィニティクロマトグラフィのリガンドとして公知である。塞栓剤のためのマーカーとしてのそれらの主な限界は、その後の血液への送達に関連する色素-塞栓材料の加水分解の結果としての色素の放出の可能性である。化学色素の別の限界は、これらが一定の生物学的構造または組織に吸収されて望ましくない結果を招き得ることで

50

ある。例えば、アフィニティークロマトグラフィでは、ヒトアルブミンが生理学的条件下で色素 Cibron Blue F3GA と強く相互作用することが周知である。

【0005】

1991年に、Thanoo et al. は、放射線不透過性微粒子状塞栓としての硫酸バリウムおよびメチルイオタラメート負荷ポリ(ビニルアルコール)(PVA)マイクロスフェアの調製および性質を報告した(非特許文献1)。硫酸バリウムおよびメチルイオタラメート含浸PVAマイクロスフェアを、安定剤としてのスルホコハク酸ジオクチルおよび触媒としての塩化チオニルを使用したパラフィンオイル中に放射線不透過性物質を含むPVAの水性分散物のグルタルアルデヒド架橋によって調製した。

【0006】

1998年に、Horak et al. は、細胞培養物に対して試験した、ヨウ化銀を含む放射線不透過性ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)(HEMA)粒子を報告した(非特許文献2)。ポリ(HEMA)粒子へのヨウ化銀複合体の組み込みを、ヨウ化カリウム溶液への粒子の最初の膨潤および30重量%の硝酸銀溶液を使用したヨウ化銀複合体の沈殿によって行った。

【0007】

上記方法はEmbosphere(登録商標)またはPVAマイクロスフェアなどの軟質の球状塞栓剤の染色には十分であるが、これらは、マイクロスフェアの物理的性質(密度および圧縮率など)を変化させ得る。さらに、これらは、投与前および投与中に通常の光では裸眼で粒子を良くみることができない。着色剤(化学色素など)の使用は、マイクロスフェアが染色される別の可能性である。しかし、この方法のリスクは、上記で考察されるように、in vivoでのマイクロスフェアからの色素分子の放出である。

癌治療のためにマイクロスフェア

癌の新規且つより有効な治療の開発は、最大の関心事である。これは、特に、現在の治療法では満足な結果が得られない肝臓で見出される悪性腫瘍の治療に関連する。現在のところ、肝転移患者の好ましい治療方法は、外科的切除である。不運なことに、この治療形態を受けた患者の5年生存率は、約35%でしかない(非特許文献3)。この失望させられる低い生存率は、ほとんどの腫瘍が診断時までには手術不可能であるという事実によって悪化する。保存療法と比較して、肝動脈化学塞栓療法(TACE)は、肝細胞癌患者の生存率をわずかに改善することが最近示されている(非特許文献4)。これらの腫瘍の他の治療選択肢には、従来の化学療法および外部放射線療法が含まれる(非特許文献5; 非特許文献6)。不運なことに、後者の治療計画では、患者の生存率は有意に改善されない。

【0008】

最近開発された選択的放射性核種療法は、放射性標識マイクロスフェアが種々の癌型を罹患した患者の有望な治療選択肢となり得ることを示している。この治療により、周辺組織の損傷をできるだけ少なくしながら治療放射性粒子を腫瘍に選択的に送達することが可能である。この治療選択肢は、非常に予後が悪く、他の適切な治療法が無い癌(原発性および転移性の肝臓の悪性疾患など)に特に重要である。肝臓動脈を介したマイクロスフェア送達は、原発性および転移性の肝臓癌の両方に特に有効である見込みがあり、これは、これらの腫瘍は通常の肝臓組織と比較して十分に脈管化しており、肝臓動脈から大量の血液供給を受けているからである(非特許文献7)。これらの特徴により、腫瘍組織にマイクロスフェアを選択的にターゲティングすることができる。さらに、種々の放射性標識粒子および放射性核種が、器官(肝臓、肺、舌、脾臓、および四肢の軟組織が含まれる)における種々の腫瘍の局所治療について試験されている。

【0009】

内部放射性核種療法の初期の適用では、投与前に、 ^{90}Y 含有酸化イットリウム粉末を、粘性溶剤に懸濁した。ほぼ100%の線を放出するので、この技術のために酸化イットリウムを選択した(非特許文献8; 非特許文献9)。しかし、酸化イットリウム粉末は、高密度であり(5.01 g m / c m^3)、且つ粒子形状が不規則であった。純粋な酸化

10

20

30

40

50

イットリウム粉末の密度の高さにより、体内に注射するために使用される液体中での粒子の懸濁状態の保持が困難であり、酸化イットリウム粒子のとがった角および縁によって局在化領域の周辺組織をも刺激する。後者の適用では、使用した粒子は、放射性同位体 (^{32}P または ^{90}Y など) でコーティングしたイオン交換樹脂 (結晶質セラミックコア) から構成されるマイクロスフェアであった。イオン交換樹脂および結晶質セラミックマイクロスフェアの両方は、酸化イットリウム粒子よりもはるかに密度が低いという利点があり、さらに、イオン交換樹脂は、特に標識が容易であるというさらなる利点がある (非特許文献 10)。セラミック材料を含み、且つセラミック材料に放射性同位体が組み込まれているマイクロスフェアも調製されている。放射性コーティングからヒトの他の身体部分への放射性同位体の放出を、セラミック球体への放射性同位体の組み込みによって消失させることができるが、セラミック球体の形態は最適ではない。潜在的に不安定な放射能をセラミック溶解物に添加しなければならず、且つ放射能を有する一方でマイクロスフェアを生成および整粒しなければならず、作業者が被爆する危険性および施設の放射能汚染の危険が伴うので、これらのセラミックマイクロスフェアの処理は複雑である。

製造で使用する材料

中性子放射化の際に 粒子を放出する材料を含浸させたガラス、樹脂、またはポリマーマイクロスフェアが記載されている。中性子放射化を、通常、反応器内または反応器のコア付近で高熱中性子束に含浸材料を供することによって行う。研究により、ビーズ組成物が有効な治療のデザインに重要であり得ることが示されている。例えば、ガラスは、放射線損傷に比較的耐性を示し、不溶性が高く、無毒である。ガラスを、容易に均一なサイズで球状にすることができ、放射性核種の夾雑物は最小である。製造における利点は、放射性材料が実質的に浸出することなくガラスマイクロスフェアが生成されることである (非特許文献 11)。

【0010】

ガラススフェアはいくつかの利点を有するが、その密度の高さ (3.29 g/ml) および非生体分解性が主な欠点である (非特許文献 12 ; 非特許文献 13)。その比較的高い密度により、血管内で沈降する可能性が増大する (非特許文献 14)。それにもかかわらず、商品名 *TheraSphere* (登録商標) で製造されているガラスマイクロスフェアは、内部放射性核種療法のための最初に登録されたマイクロスフェア製品であり、原発性腫瘍または転移性腫瘍の患者に使用されている。

【0011】

ポリマーベースのマイクロスフェアは、他の材料を超える多数の利点 (特に、プラズマ密度に近いこと、生分解性、および生体適合性) がある。しかし、主な欠点は、高熱中性子束に耐えることができないことである (非特許文献 15)。しばしば、刺激パラメーターの付加および調整によってこの問題を克服することができる。 ^{166}Ho 、 ^{90}Y 、および ^{186}Re / ^{188}Re を含むポリ (L-乳酸) (PLLA) ミクロスフェアの調製のために溶媒蒸発技術が使用されている。Mumper et al. は、ホルミウム-165 - アセチルアセトネートを含む PLLA ミクロスフェアを調製した (非特許文献 16)。 HoAcAc 複合体および PLLA をクロロホルムに溶解し、ポリビニルアルコール (PVA) 溶液に添加し、溶媒が蒸発するまで攪拌した。マイクロスフェアを、開口部が $20\sim 50\ \mu\text{m}$ のステンレススチールの篩によってサイズによって分類し、回収した。これらのマイクロスフェアを、原子炉内での中性子衝撃によって治療量の放射能に放射化することのみが必要な患者にすぐに使える用量 (patient-ready doses) で投与することができる。これらのホルミウム負荷マイクロスフェアは、現在、ラット肝臓腫瘍への肝内動脈投与において試験されている。放射能分布に基づいて正常な肝臓と比較して腫瘍内および腫瘍周辺の ^{166}Ho ミクロスフェアが 7 倍であることが見出された。

【0012】

放射性ポリマーベースのマイクロスフェアの調製のための別のアプローチは、非放射性前駆同位体を含浸したポリマー材料の中性子放射化によるよりもむしろポリマーを放射性同位体に接触させることである。ポリマーのマイクロスフェア形態への製造中または製造後

10

20

30

40

50

に放射能を組み込むことができる。ポリマーイオン交換樹脂を、この目的のために一般的に使用する。ホルミウムおよびイットリウムの塩化物を、陽イオン交換樹脂に添加した。Schubiger et al.によって異なる樹脂 (Bio-Rex 70、Cell ex - P、Chel ex 100、Sephadex SP、およびAG 50W - X 8) が調査された (非特許文献17)。アクリル酸ポリマーのカルボン酸基に結合した ^{90}Y を含む樹脂を安定化し、ブタの腎臓塞栓に使用した。Bio-Rex 70での前処理のみによって、標的器官中に注射可能な線量の95%超の放射能が保持され、肺組織サンプル中に組織学的に検出可能な粒子が存在しない有用な粒子が得られた (非特許文献18)。

【0013】

^{166}Ho または ^{188}Re を負荷したAminex樹脂 (Bio-Rad Inc. Hercules CA, USA) により、使用可能な調製物も得られた。Turner et al. は、スチレンジビニルベンゼンコポリマー格子に結合したスルホン酸官能基を有する陽イオン交換樹脂Aminex A - 5への ^{166}Ho 塩化物の添加によってミクロフェアを調製した (非特許文献19)。ブタへの肝内動脈投与後、 ^{166}Ho -ミクロフェアの肝臓全体の再現可能で不均一な分布がシンチグラフィ画像で認められた。この予測可能な分布により、研究者は、 ^{166}Ho -ミクロフェアのトレーサーの放射能から放射線吸収線量を決定し、治療線量を得るのに必要な投与放射能を定義することが可能であった。真空乾燥樹脂粒子への ^{188}Re 過レンニウム酸および SnCl_2 の添加によってAminex A - 27を ^{188}Re で標識した (非特許文献20)。混合物をボイルして遠心分離し、ミクロフェアを分離し、生理食塩水に再懸濁した。肝細胞癌ラットへの直接腫瘍内注射によってフェアを試験した。60日間にわたる生存は、コントロール群よりも治療群の方が有意に良好であった (80%対27%)。 ^{90}Y コーティングイオン交換樹脂の例は、特許文献3に記載されており、これに記載の組成物および方法が、現在、Sirtex Medical Limited (New South Wales, Australia) から商品名SIRspheresとして販売されていると考えられる。

【0014】

オーストラリアおよび香港の研究者は、原発性および続発性肝臓癌患者の治療のために、 ^{90}Y で標識した不特定の樹脂ベースの粒子を使用している (非特許文献21)。フェアは、直径29~35 μm 、密度1.6g/mL、フェアあたりの非放射能は約30~50Bqであった。治療は、骨髄または肺に毒性を示さずに十分に許容された。71人の患者の生存の中央値は9.4ヶ月 (1.8~46.4ヶ月の範囲) であり、腫瘍マーカーレベルの低下に関する客観的応答は、コンピュータ断層撮影法によって示された腫瘍体積の減少に基づいた応答よりも高かった (非特許文献22)。

【0015】

別の例では、腫瘍に指向させるためのイットリウム-90を負荷した磁性PLL Aミクロフェアが、Hafeli et al. によって作製された (非特許文献23)。この方法により、安定して負荷したフェアが得られ、これは、前負荷または後負荷が可能である。前負荷ミクロフェアを生成するために、PLL Aを、L- -ホスファチジルコリンを含む塩化メチレンに溶解した。市販の $^{90}\text{YCl}_3$ およびマグネタイト Fe_3O_4 を溶液に添加し、ボルテックスし、超音波処理した。懸濁液を、PVAを含むPBSに注射し、溶媒蒸発技術にしたがってミクロフェアを調製した。PBS溶液への乾燥ミクロフェアの懸濁液によって後負荷フェアを調製し、これに、 $^{90}\text{YCl}_3$ のHCl溶液を添加した。その後、フェアをボルテックスし、インキュベートし、洗浄して、標識ミクロフェアを得た。1日後の37°CのPBSへの ^{90}Y の浸出は、約4%であった。両方法における比放射能は、1.85MBq/mgであった。 ^{90}Y を、PLL Aのカルボン酸基に結合した。マウス実験で、腫瘍上に固定した指向性磁石を有する腫瘍中の放射能は1.2倍に増加した。レンニウム負荷PLL Aミクロフェアも開発されたが、これらのミクロフェアは、原子炉で高熱中性子束に耐えることができず、肝臓腫瘍の治療には高い

10

20

30

40

50

比放射能が必要である（非特許文献24）。

【0016】

^{90}Y について上記で留意しているように、*in vivo*でのマイクロスフェアの生体分布の決定が困難であることが放射性核種療法のためのマイクロスフェアの開発をさらに困難にしている。マイクロスフェアが治療される腫瘍に極めて近接して存在しなければならないので、この放射線療法型でのマイクロスフェアの生体分布は極めて重要である。この問題の1つの潜在的な解決方法は、検出可能な無害のシグナルを発生することができるマイクロスフェアと材料を会合して組織内での放射線量分布の決定を可能にすることであろう。したがって、有効な放射線療法を回避した任意の腫瘍組織（「コールドスポット」）を検出し、再治療を指示することができるであろう。このようなシグナルの例は、適切なエネルギーの光子である。画像診断に適切な光子を放射する放射性同位体には、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{67}Ga 、および ^{201}Tl が含まれる。

【特許文献1】米国特許第5,635,215号

【特許文献2】同第5,648,100号

【特許文献3】WO02/34300号

【非特許文献1】Thanoo et al. Journal of Applied Biomaterials, 1991, 2, 67

【非特許文献2】Horak et al. Biomaterials, 1998, 19, 1303

【非特許文献3】Langenbeck's Arch. Surg. 1999, 313

【非特許文献4】Lancet 2002, 359, 1734

【非特許文献5】Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1999, 44, 189

【非特許文献6】Langenbeck's Arch. Surg. 1999, 384, 344

【非特許文献7】Surgery 1969, 66, 1067

【非特許文献8】The American Surgeon 1969, 35, 181

【非特許文献9】The American Surgeon 1960, 26, 678

【非特許文献10】Int. J. Appl. Radiat. hot. 1983, 34, 1343

【非特許文献11】Eur. J. Nucl. Med. 1997, 24, 293

【非特許文献12】J. Nucl. Med. 1991, 32, 2139

【非特許文献13】Nucl. Med. Comm. 1994, 75, 545

【非特許文献14】Cancer 1998, 83, 1894

【非特許文献15】J. Biomed. Mater. Res. 1998, 42, 617

【非特許文献16】Mumper et al. HoAcAc; Pharm. Res. 1992, 9, 149

【非特許文献17】Nucl. Med. Biol. 1991, 18, 305

【非特許文献18】Invest. Rad. 1995, 30, 716

【非特許文献19】Turner et al. Nucl. Med. Comm. 1994, 15, 545

【非特許文献20】J. Nucl. Med. 1998, 39, 1752

【非特許文献21】Br. J. Cancer 1994, 70, 994

【非特許文献22】Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1998, 40, 583

【非特許文献23】Hafeli et al. Nucl. Med. Biol. 1995, 22, 147

【非特許文献24】Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1999, 44, 189

【発明の開示】

10

20

30

40

50

【課題を解決するための手段】

【0017】

(発明の要旨)

本発明の1つの局面は、複数の懸垂部分および第1の放射性同位体を含む親水性ポリマーを含むマイクロフェアに関する。一定の実施形態では、マイクロフェアは、さらに、第2の放射性同位体を含み、ここで、第1の第1の放射性同位体の原子番号は第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない。

【0018】

本発明はまた、1)マイクロフェアを作製する工程と、2)得られたマイクロフェアを放射性同位体と会合する工程と、任意選択的に、マイクロフェアをさらなる放射性同位体と会合する工程を含む、放射性マイクロフェアの調製方法に関する。

10

【0019】

本発明の別の局面は、親水性ポリマーおよび第1の放射性同位体を含む治療有効量の放射性マイクロフェアを哺乳動物に投与する工程を含む、罹患哺乳動物の治療方法に関する。一定の実施形態では、マイクロフェアは、さらに、第2の放射性同位体を含み、ここで、第1の第1の放射性同位体の原子番号は第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない。

【0020】

本発明の好ましい局面は、複数の懸垂部分、不溶性遷移金属、ランタニドもしくは13~14族酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせ、および第1の放射性同位体を含む親水性ポリマーを含むマイクロフェアに関する。一定の実施形態では、マイクロフェアは、さらに、第2の放射性同位体を含み、ここで、第1の第1の放射性同位体の原子番号は第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない。

20

【0021】

本発明はまた、1)マイクロフェアを作製する工程と、2)マイクロフェアを少なくとも1つの可溶性遷移金属、ランタニドもしくは13~14族化合物またはこれらの塩と接触させる工程と、3)不溶性遷移金属、ランタニドもしくは13~14族化合物またはこれらの塩を不溶性形態に変換する工程と、4)得られた遷移金属、ランタニドまたは13~14族含浸マイクロフェアを放射性同位体と会合する工程と、任意選択的に、マイクロフェアをさらなる放射性同位体と会合する工程とを含む、放射性同位体の調製方法に関する。任意選択的に、可溶性遷移金属、ランタニドもしくは13~14族化合物またはこれらの塩の存在下でのマイクロフェアの作製によって工程2を省略することができる。任意選択的に、不溶性遷移金属、ランタニドもしくは13~14族化合物またはこれらの塩の懸濁液またはコロイドの存在下でのマイクロフェアの作製によって工程2および3を省略することができる。

30

【0022】

本発明の別の局面は、親水性ポリマー、不溶性遷移金属、ランタニドもしくは13~14族酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせ、および第1の放射性同位体を含む治療有効量の放射性マイクロフェアを哺乳動物に投与する工程を含む、罹患哺乳動物の治療方法に関する。一定の実施形態では、マイクロフェアは、さらに、第2の放射性同位体を含み、ここで、第1の第1の放射性同位体の原子番号は第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

(発明の詳細な説明)

本発明は、ここに、本発明の一定の好ましい実施形態を示す添付の実施例を参照して、より完全に説明する。しかし、本発明は、多数の異なる形態を具体化することができ、本明細書中に記載の実施形態に制限されると解釈すべきではなく、むしろ、本開示を十分且つ完全にし、本発明の範囲が当業者に完全に伝わるように、これらの実施形態を提供する。

50

好ましい実施形態の概説

本発明によれば、金属 - 化合物含有高分子材料（「複合材料」）を任意の医学的適用に使用することができるが、これらは、特に、移植および/または注射可能なデバイスとして適切である。本発明の一定の実施形態では、複合材料はマイクロスフェア形態であり、予防的塞栓または治療的塞栓のための塞栓薬（emboli）として有用である。したがって、本発明の複合材料は、特に、小粒子（微粒子、マイクロビーズ、またはマイクロスフェアなど）として注射可能な移植または塞栓で適切である。これらの微粒子は、通常、体内への注射後に検出することが困難である。本発明の一定の実施形態では、微粒子の適切な線放出放射性同位体との会合によって微粒子を検出可能にする。

【0024】

種々の疾患の治療のためにマイクロスフェアを使用する放射性核種治療技術は、標的へのマイクロスフェアの的確且つ正確な送達に依存する。この治療選択肢は、罹患領域への治療薬の直接送達、付近の健康な組織の損傷、従来の治療選択肢（化学療法、放射線療法、または外科的切除など）に関連する重大な欠点の最小化が期待される。しかし、放射性核種マイクロスフェアを使用した治療有効性は、使用場所でのその処方（例えば、病院での放射薬品学）によって改善されるであろう。これにより、医師は、患者にカスタマイズした放射線量を処方することが可能になる。したがって、使用場所で放射性同位体に会合することができるマイクロスフェアは非常に望ましいであろう。複数の懸垂部分を含み、任意選択的に、遷移金属、ランタニドもしくは13~14族酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを、治療粒子を放出する放射性同位体と会合するようにデザインした。一定の実施形態では、マイクロスフェアは、さらに、診断線を放出する第2の放射性同位体をさらに含み、ここで、第1の第1の放射性同位体の原子番号は第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない。

マイクロスフェアのバルク組成物

本発明のマイクロスフェアを、任意の親水性ポリマーから作製することができる。本発明のポリマー材料には、天然ポリマーおよび合成ポリマーが含まれる。好ましくは、天然ポリマーまたはその誘導体は、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン（gelatin）、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロンン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、または関連ポリマーを含む。本発明の一定の実施形態では、材料は、アクリル、ビニル、アセタール、アリル、セルロシクス（cellulosics）、メタクリレート、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリイミド、ポリオレフィン、ポリホスフェート、ポリウレタン、シリコン、スチレニクス（styrenics）、およびポリサッカリドからなる群から選択される1つまたは複数のポリマーを含む。一定の実施形態では、1つまたは複数の重合モノマーは、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、およびビニルホスホネートからなる群から選択される。一定の実施形態では、本発明のポリマー材料は、エラストマー、ヒドロゲル、水膨潤性ポリマー、またはこれらの組み合わせであるか、これらとなるように作製される。これらの全てのポリマーは、不溶性となるように架橋することが好ましい。

【0025】

本発明の一定の実施形態では、ヒドロゲルマイクロスフェアは、共重合形態で約1~約15重量%の二官能性モノマーおよび約85~約99重量%の1つまたは複数の親水性モノマーを含む親水性コポリマーを含むポリマー材料を含む。より好ましくは、親水性ポリマーは、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、およびN-[トリス（ヒドロキシメチル）メチル]アクリルアミドからなる群から選択され、二官能性モノマーは、N,N'メチレンビスアクリルアミド、N',N'ジアルル酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される。本発明の最も好ましい実施形態では、ポリマー材料は、ビニル

10

20

30

40

50

ホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびN,N'メチレン-ビス-アクリルアミドのコポリマーを含む。

【0026】

本発明の一定の実施形態では、ポリマー材料は、懸垂金属複合部分を含む。これらの部分は、ほぼ生理学的pHで抱合体(c o n j u g a t e)基剤形態であり得る。好ましくは、これらの部分は、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート(ジホスフェートおよびトリホスフェートが含まれる)、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ならびにピリジン、イミダゾール、チオフェン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、ヒドロキシキノリン、および金属複合色素などの複素環などからなる群から選択される。最も好ましくは、これらの官能基は、ホスホン酸、ホスホネート、ホスフェート、ビスホスホン酸、ビスホスホネート、またはポリホスホネートである。一定の実施形態では、金属複合部分を、個別の工程(例えば、グラフト反応)でポリマーに導入することができる。

10

【0027】

本発明の一定の実施形態では、ポリマー材料は、生分解性を示し、親水性を示し、実質的に球形であり、非毒性のポリマーに基づいたマイクロビーズまたは微粒子を含む。マイクロスフェアは、注射および/または移植可能であり、哺乳動物の免疫、リンパ、腎臓、肝臓、肺、または胃腸系、またはその他による消化または排除に感受性を示さない。本発明の他の実施形態では、哺乳動物はマイクロスフェアを排除することができる。

20

【0028】

本発明のポリマー材料は、任意選択的に、遷移金属、ランタニドもしくはI I I A ~ I V A族酸化物、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、直径が、約1 μm ~ 2000 μmの範囲、より好ましくは約1 μm ~ 100 μmの範囲、最も好ましくは約10 μm ~ 40 μmの範囲である。一定の実施形態では、本発明は、ジルコニウム金属または金属化合物を意図する。しかし、下記の他の金属または金属化合物を含めることができる。金属または金属化合物は、例えば、スカンジウム、イットリウム、ジルコニウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タングステン、タンタル、および/または任意のランタニド(希土類)であり得る。ポリマー内での金属または無機金属化合物粒子の会合は、多孔質ポリマー材料上の粒子の直接沈着、金属塩溶液(例えば、ハロゲン化金属、スルホン酸塩、カルボン酸塩、硝酸塩、またはアルコキシドの溶液)由来の沈殿プロセス、還元プロセス、もしくは酸化プロセス、またはこれらの任意の組み合わせのいずれかの結果である。あるいは、ポリマー内での金属または無機金属化合物粒子の会合を、金属含有溶液、懸濁液、またはコロイドの存在下での重合によって行う。

30

【0029】

本発明のマイクロスフェアは、コラーゲン、ゼラチン、グルコサミノグリカン、フィブロネクチン、レクチン、ポリカチオン、天然生体細胞接着剤、および合成生体細胞接着剤からなる群から選択される1つまたは複数の細胞接着プロモーターも含むことができる。さらに、マイクロスフェアは、任意選択的に、色素、画像化剤、および造影剤からなる群から選択される標識剤を含むことができる。

40

ポリマー材料の金属粒子との一定の会合プロセス

本発明の別の局面は、遷移金属、ランタニド、または13 ~ 14族金属粒子のポリマー材料との会合プロセスに関する。本発明によれば、少なくとも3つの方法で会合プロセスを実施することができる。第1に、粒子を、化学反応によってポリマー材料と会合するか、その間隙中に沈殿させることができる。第2に、材料と粒子のコロイド溶液または懸濁液との間の直接的接触によってポリマー材料上および/またはポリマー材料内に粒子を沈着させることができる。第3に、金属塩溶液、懸濁液、またはコロイドをポリマー材料の最初の重合溶液または懸濁液に導入することによって、金属含有ポリマー材料を生成する

50

ことができる。3つ全ての方法では、好ましくは、金属粒子を、ポリマー材料内またはその間隙内に永続的に会合し、移植適用時にこのような材料をより良好に検出および制御することができる。上記の種々のポリマー材料は、本発明の会合プロセスに適切である。

【0030】

本発明によれば、遷移金属、ランタニド、または13～14族金属粒子を、金属塩が結合、会合、還元、酸化、または沈殿して金属含有粒子がポリマー材料上またはポリマー材料内に沈着するのに十分な時間および温度でポリマー材料を金属塩溶液に接触させることによってポリマー材料に会合することができる。本発明の一定の実施形態では、ポリマー材料は多孔質であり、このプロセスによって多孔質材料が材料の間隙内に金属粒子の少なくとも一部を含むことができる。このような場合、金属粒子のサイズは、間隙の断面によって測定したところ、材料の間隙のサイズよりも大きくても小さくてもよい。

10

【0031】

プロセスの一定の実施形態では、金属塩溶液は、濃度範囲が約0.1%～約20重量%のジルコニウムを有する(酢酸水溶液中の)酢酸ジルコニウムである。その後、マイクロスフェアを、水で洗浄し、希アンモニア水で処理する。水でのマイクロスフェアの洗浄によって生成物を得る。生成物を、例えば、加圧滅菌によって滅菌することができる。

【0032】

本発明はまた、ポリマー材料の粒子のコロイド溶液との接触による金属粒子または金属化合物のポリマー材料との会合プロセスを提供する。本発明の一定の実施形態では、ポリマー材料は多孔質であり、このプロセスにより、多孔質材料が材料の間隙内に金属粒子の少なくとも一部を含めることができる。このようなプロセスでは、金属粒子のサイズは、間隙の断面の寸法によって測定したところ、間隙サイズよりも小さいことが好ましい。

20

【0033】

金属粒子のこの直接沈着のための好ましいプロセスは、カラム中に微粒子などのポリマー材料を詰める工程と、金属溶液でカラムを灌流する工程とを含む。このプロセスの後に、好ましくは、水または生理食塩水でカラムをリンスすることができる。多孔質材料のためにコロイド粒子を使用する場合、粒子のサイズは、好ましくは、ポリマー材料の間隙よりも小さい。これらを、好ましくは、凝集を最小にするか排除するために界面活性剤を用いて懸濁する。

【0034】

本発明によれば、金属粒子または金属化合物のポリマー材料との別の会合プロセスは、ポリマー材料のための最初の重合溶液または懸濁液に金属粒子またはその対応する塩の溶液またはコロイドを添加する工程を含む。本発明の1つの実施形態では、得られたポリマー材料は多孔質であり、このプロセスによって多孔質材料が材料の間隙内に金属粒子の少なくとも一部を含むことができる。

30

【0035】

このような重合/会合プロセスでは、好ましくは、ポリマー材料自体の重合プロセスは変化しない。したがって、ポリマー材料を生成する任意の重合プロセスを、最初の重合溶液または懸濁液への金属塩溶液、コロイド、または懸濁液の添加によって、本発明のプロセスに組み込むことができる。例えば、本明細書中に記載の重合プロセスの組み込みは、本発明に含まれる。詳細には、アクリルマイクロスフェア生成について米国特許第5,635,215号に開示の重合プロセスおよびPVAマイクロスフェアの生成についてW000/23054号に開示の重合プロセスを、コロイド粒子を含む親水性アクリルマイクロスフェアまたはPVAマイクロスフェアを生成するために本発明のプロセスに組み込むことができる。最初の重合溶液または懸濁液を、好ましくはヒドロゲル形態でアクリルまたはPVAのマイクロスフェアに変換する場合、コロイド粒子をポリマー網目構造内に捕捉し、これにより、もはや実質的な範囲に放出できない。この場合、コロイド粒子は、ポリマー間隙の内部に存在する。多孔質ポリマー材料の場合、このプロセスから得られた金属含有材料は、間隙の断面の寸法によって測定したところ、間隙サイズよりも大きいコロイド金属粒子を含むことができる。しかし、実際、モノマーに対する金属の親和性が非常に高い場合

40

50

、重合よりも速く沈殿が起こる（酢酸ジルコニウムの存在下でのビニルホスホネートの重合の場合も同様）。

【0036】

（線放出治療放射性核種の同定）

腫瘍の診断または治療上の処置に必要な望ましい特徴を有する放射性同位体はわずかしかない。適切な放射性同位体の重要な特徴には、腫瘍サイズに適切な放射スペクトル（放射線放射のエネルギー分布）、高線量率、および短い半減期が含まれる。さらに、診断上の処置または線量測定の場合、外部画像化のために適切な線放出が必要である。

【0037】

内部放射性核種療法に適切な放射性核種は、多数の特徴を有することが好ましい。第1に、放射性同位体は、適切な放射スペクトルを持たなければならない。第2に、放射線生物学的効果を得るためには高線量率が有利である（Nucl. Med. Biol. 1986, 13, 461; Nucl. Med. Biol. 1987, 14, 537）。したがって、半減期が短いことが好ましい。最後に、この適用のために、放射性同位体は、複合マイクロスフェアに対して親和性を示さなければならない。錯イオンまたはコロイドなどの適切な化学種への放射性同位体の組み込みによってこの親和性を付与することができる。錯イオン形態の放射性同位体の例は、 ^{32}P リン酸イオンとしての ^{32}P である。コロイド形態の放射性同位体の例は、例えば、 SnCl_2 での ^{186}Re 過レニウム酸水溶液の処理によって調製することができるスズと複合体化した ^{186}Re である。その簡潔なイオン形態の一定の他の放射性同位体は、マイクロスフェアに対して十分な親和性を示し、例は、その $3+$ イオンとしての ^{90}Y である。線放出放射性同位体は、例えば、画像化を目的としたカメラによって検出可能な光子も放出することが望ましいが必ずしもそうではない。不運なことに、潜在的に使用が適切になる特徴を有する線放出放射性同位体はわずかしかない。適切な放射性核種は、ランタニド、イットリウム、ストロンチウム、金、リン、およびイリジウムからなる群から選択される。放射性パラジウム（ ^{103}Pd ）およびイットリウム（ ^{169}Yb ）も意図されるが、これらは粒子よりも弱いX線を放出する。好ましい実施形態では、放射性核種は、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{175}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、またはこれらの組み合わせである。

【0038】

一定の実施形態では、放射性核種は、 ^{32}P リン酸であり、これは、有利な物理的性質およびジルコニアなどの金属酸化物に強固に結合する能力に起因する（J. Chromatography 1991, 587, 137）。 ^{32}P 粒子の最大エネルギーは、1.71 MeVであり、それにより組織の最大範囲は約8 mmである。平均範囲は2 mmである。この範囲は、感受性を示す隣接器官の望ましくない照射を最小にするのに十分に短く、作業者が被爆する危険性も同様に最小になる。しかし、この範囲は、マイクロスフェアが十分に灌流した組織中で均一に分布する場合、許容放射線量を与えるのに十分である。 ^{32}P 由来の放射線量（rad）は、組織濃度（ $\mu\text{Ci/g}$ ）の733倍である。半減期は、14.3日であるので、合成のスケジューリング、品質管理、および投与が非常に柔軟に行われる。最後に、 ^{32}P リン酸は、世界規模で低価格にて容易に利用可能である。

【0039】

関連する適用では、 ^{32}P 含有ガラスおよびセラミックマイクロスフェアが報告されているが、これらのマイクロスフェアは、前駆体として ^{31}P を使用しており、これは、 ^{31}P の形成のために原子炉における中性子でのマイクロスフェアの衝撃が必要である。不運なことに、これらは望ましくない放射性同位体を形成する欠点があり、 ^{32}P を浸出し、他の高額で困難な処理工程が必要である（Nucl. Med. Biol. 1987, 14, 233およびその参考文献）。Zielinski and Kasprzykは、初期の報告において、 ^{32}P リン酸と会合したクロムで処理した陽イオン交換樹脂の形成を考察していた（Int. J. Appl. Radiat. Isot. 1983, 34, 1343）。この組成物は、種々の欠点があった。著者は明記していないが、陽イオン交換樹脂（A

10

20

30

40

50

G 5 0 W × 1 2、供給者は特定されていない)が陰イオンのスルホン酸部分を含むと考えられる。比較により、硫酸クロムは、水溶性が高いので、クロムが樹脂に可逆的に結合すると合理的に予測することができる。実際、種々の陽イオンが樹脂に可逆的に結合するように陽イオン交換樹脂をデザインしており、塩化ナトリウム水溶液由来のナトリウムなどの他の陽イオンと置換することができる。実際、著者らは、マイクロスフェアはボイルした生理食塩水中で安定ではなく、それにより、放射性同位体でのマイクロスフェアの標識後に安定化工程が必要であると記述している。さらに、クロムは公知の毒素であり、著者らは、これらのマイクロスフェアが非毒性であることは証明していなかった。対照的に、本発明のマイクロスフェアは、非毒性であり、放射性同位体での標識後に化学的安定化は必要ない。別の実施形態では、放射性同位体は ^{90}Y であり、これは、有利な線放出スペクトルも有する。 ^{90}Y 粒子の最大エネルギーは2.27 MeVであり、それにより組織の最大範囲は約11 mmであり、平均範囲は約3.6 mmである。半減期はたった64時間時間であり、それにより、放射線量率が高い。

10

【0040】

^{90}Y コーティングイオン交換樹脂を含む組成物が報告されている(WO02/34300)。市販のイオン交換樹脂を、 ^{90}Y 硫酸イットリウム水溶液で処理し、その後、樹脂をリン酸ナトリウムと接触させて樹脂の間隙表面上にイットリウムを沈殿させた。ここで再度、放射性標識組成物を安定化する必要があるが、リン酸塩沈殿によって安定化する。この適用の化学的性質は、実際、クロム含有イオン交換樹脂(viz)についての上記の性質と類似しており、金属をスルホン酸イオン交換樹脂に導入し、その後リン酸塩で金属を沈殿させる。クロムの例では、リン酸得は放射性を示し、イットリウムの例では、金属は放射性を示す。

20

【0041】

伝統的に、最も適切な線放出放射性同位体材料は、リン-32、イットリウム-90、レニウム-188、ホルミウム-166であった。これらの3つの材料は全て放射線療法に有用な線を放出する。 ^{90}Y は、しばしば、放射性核種療法で使用されているにもかかわらず、イットリウム-90は、放射線療法での使用の際に2つの主な欠点を有する。第1に、イットリウムの治療放射能を達成するために長い中性子放射化時間を必要とし(2週間超)、これは、 ^{90}Y の前駆体の熱中性子吸収断面積が1.28 barnと小さいからである。第2に、 ^{90}Y を負荷したマイクロスフェアの生体分布を、臨床試験で直接測定することができず、これは、 ^{90}Y が純粋な放射体である(すなわち、画像化可能な線を生成しない)からである。天然レニウムは、中性子放射化の際に線放出 ^{186}Re および ^{188}Re 放射性同位体を形成する2つの同位体(^{185}Re および ^{187}Re)から構成される。レニウム放射性同位体の核および線量測定上の特徴は、 ^{90}Y に類似しているが、これらは、画像化可能な光子を有する。レニウム放射性同位体のように、 ^{166}Ho は粒子および光子を放出し、物理的半減期が ^{90}Y (64.1時間)および ^{186}Re (90.6時間)と比較して相対的に短く、26.8時間であり、それにより、線量率が高い。

30

診断放射性同位体によって放出された光子の検出

今日、しばしば、癌はカメラを使用して見出されており、このカメラは、患者を全身スキャンして放射性医薬品によって放出された照射の検出によって体内の潜在的な腫瘍の画像を得ることができる。このような全身アプローチでは、腫瘍が疑われる領域は放射性医薬品の濃度がより高いので計数率がより高くなり、腫瘍領域とその周辺との間に検出可能なコントラストが得られる。

40

【0042】

臨床的に最も使用されている放射性医薬品は、その配位リガンドの物理特性または代謝特性により、静脈内注射後に特定の器官に局在する線放出核種を組み込んだ診断薬である。得られた画像は、器官の構造または機能を反映し得る。これらの画像を、放射性分子によって放出された電離放射線の分布を検出するカメラによって得る。臨床診断核医学で現在使用されている主な同位体は、テクネチウム-99mであり、半減期は6時間であ

50

る。放射薬品学では、テクネチウムは、常に過テクネチウム酸イオンとして発生器から回収され、過テクネチウム酸塩は、本発明の組成物に対する親和性がほとんどないか全くない。同位体が金属含有マイクロスフェアに結合することができる程度は最も重要であるので、テクネチウム - 99m、インジウム - 111、ガリウム - 67、およびタリウム - 201（その陽イオンとして）、ならびに¹⁸F（その陰イオンとして）は、本発明で特に適切な放射体である。¹⁸Fは、光子を直接放出せず、むしろ、陽電子を放出し、これが周囲の電子と反応して光子を生成する。テクネチウムの使用を明確に意図するが、本発明の組成物に対する過テクネチウム酸塩の親和性が比較的低い場合、他の処理工程（SnCl₂での過テクネチウム酸塩の還元など）も必要であり得る。

【0043】

上記で概説するように、核医学において器官中の患者に注射された放射性同位体によって標識された分子の分布を表示するためにカメラを使用する。したがって、カメラは、患者の身体によって放出された光子に焦点を合わせるためのコリメーター、光子を光量子またはシンチレーションに変換するためのシンチレーション結晶、およびそれぞれがシンチレーションを電気パルスに変換する一連の光電子増倍管を備える。このような検出システムの後に、画像収集時の患者内の放射性同位体の分布の画像を投影するために使用することができる処理および表示ユニットを備える。

複合マイクロスフェアの放射性同位体での会合のプロセスおよび利点

重要には、本発明のマイクロスフェアを、使用時に放射能で容易に標識することができる（例えば、病院での放射薬品学）。この特徴により、医師は、患者にカスタマイズした線量を処方することが可能になる。マイクロスフェアを、治療目的（例えば、放射性リン酸塩またはイットリウム - 90）および/または画像化目的（例えば、テクネチウム - 99m、インジウム - 111、またはガリウム - 67）を意図する同位体で放射性標識することができる。本明細書中に記載のマイクロスフェアは、溶液からこれらの種を強く吸収し、適切な投与を促進し、望ましくない放射性廃棄物を最小にする。

マイクロスフェアの投与

マイクロスフェアを単独または血管収縮薬と組み合わせてシリンジまたはカテーテルによるか、マイクロスフェアを癌組織または腫瘍保有組織中に有効に包埋させる任意の他の投与手段によって患者に投与することができる（米国特許第5,302,369号、参考として援用される）。投与目的で、マイクロスフェアを、好ましくは、生体適合液体媒質に懸濁する。より好ましくは、媒質は、マイクロスフェアが投与手順時に懸濁液中で沈殿するのを遅延させるか防止するのに十分な密度または粘度を有する。最も好ましくは、媒質はまた、X線画像化によって注入を視覚化できるほど検出可能に十分に不透明である（すなわち、放射線不透過性）。現在、マイクロスフェア懸濁液に好ましい液体溶剤には、0.9重量%の濃度の塩化ナトリウム水溶液、GAF Corpから商標名Plasdone K-30およびPovidoneで販売されているポリビニルピロリドン（PVP）、Amersham Biosciences of Uppsala, Swedenから商標名VisipaqueまたはOmnipaceで販売されている造影剤、Mallinckrodt, Inc, of St. Louis, Missouriから商標名Optirayで販売されている造影剤、Nyegard & Co. of Oslo, Norwayから商標名Metrizamideで販売されている造影剤、E. R. Squibb & Co.から商標名Renografin 76で販売されている造影剤、50%デキストロース溶液、および生理食塩水が含まれる。

【0044】

放射性標識マイクロスフェアを、放射能の効率を増大させる薬剤（いわゆる、放射線感受性増強物質）と組み合わせて患者に投与することもできる。理論に拘束されることを望まないが、放射線感受性増強物質は、放射線療法による細胞損傷の増幅または照射損傷細胞自体の増殖もしくは修復の阻害によって照射の治療効果を増強すると考えられる。放射線感受性増強物質の例は、ゲムシタピン、ドセタキセル、および硝酸イミダゾール（メトロニダゾールおよびニモラゾールなど）である。

10

20

30

40

50

血管内治療介入のための³²P含有放射性マイクロスフェアの一定の生成方法

治療塞栓は、種々の薬剤を使用した血管構造の意図的閉塞である。再疎通は、このような塞栓手順の有効性を減少させる一般的現象である。これは、動脈または動脈瘤のコイル閉塞後に日常的に認められるが、他の塞栓薬（粒子が含まれる）についても説明されている。Raymond J. et al. In situ beta radiation to prevent recanalization after coil embolization of cerebral aneurysms. Stroke, 2002 Feb; 33(2): 421-427; Raymond J. et al. Beta radiation and inhibition of recanalization after coil embolization of canine arteries and experimental aneurysms: how should radiation be delivered? Stroke, 2003 May; 34(5): 1262-1268; Hall WA et al. Recanalization of spinal arteriovenous malformations following embolization. J Neurosurg. 1989 May; 70(5): 714-20; および Sorimachi T. et al. Embolization of cerebral arteriovenous malformations achieved with polyvinyl alcohol particles: angiographic reappearance and complications. AJNR Am J Neuroradiol. 1999 Aug; 20(7): 1323-8。

【0045】

粒子を使用した動静脈奇形または硬膜瘻孔の塞栓は、ポリビニルアルコールなどの非再吸収性材料から作製された場合でさえも、一般に、その後には再疎通および回帰する。Davidson GS, Terbrugge KG. Histologic long-term follow-up after embolization with polyvinyl alcohol particles. AJNR Am J Neuroradiol. 1995 Apr; 16(4 Suppl): 843-846。粒子は、近位閉塞が不十分である場合および手順の目的が正常または罹患した血管床の閉塞を必要とする場合に役立つ、比較的安全であり、使用が容易な流動誘導塞栓薬である。粒子は、広い範囲のサイズで作製される。これらは、通常、液体薬剤よりも虚血性合併症のリスクが減少する。頻繁に再疎通するので、目的が短期間であるか術前脱脈管化でない限り、粒子をもはや推奨しない。

【0046】

再疎通は、照射によって確実に阻害することができる細胞プロセスである。Raymond J. et al. Recanalization of arterial thrombus, and inhibition with beta-radiation in a new murine carotid occlusion model: mRNA expression of angiopoietins, metalloproteinases, and their inhibitors. J Vasc Surg. 2004 Dec; 40(6): 1190-8。ヒドロゲルマイクロスフェアは、腫瘍脱脈管化のために頻繁に使用されており、術前手順または良性腫瘍（子宮筋腫など）の非浸潤性管理としても使用される。Spies JB et al. Initial experience with use of tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata. J Vasc Interv Radiol 2001; 12: 1059-1063; および Pelage JP, Ledref O, Beregi JP, Nonent M, Robert Y, Cossion M, Jacob D, True JB, Laurent A, Rymer R. Limited Uterine Artery Embolization with

Tris-acryl Gelatin Microspheres for Uterine Fibroids. J Vasc Interv Radiol 2003; 14: 15-20。ヒドロゲルマイクロスフェアへの線放射同位体の添加により、再疎通を減少させながら粒子塞栓の利点を保持することができる。

【0047】

放射性ビームによる外部送達と比較して、放射能の内部送達により、低透過性の放射線源を使用可能であり、本質的に、標的に到達するために健康な組織を妨害する必要がない。したがって、放射性マイクロスフェアを使用した腫瘍血管の塞栓により、大量の放射線を腫瘍に送達しながら、周辺組織への照射による損傷を最小にすることが可能である。in situ照射も再疎通（粒子塞栓に関連する欠点）を緩和することができる。したがって、放射性マイクロスフェアは、血管障害（脳動静脈奇形または硬膜瘻孔など）の治療に有望である。

10

【0048】

内部放射線療法に有用な同位体は、通常、粒子または弱いX線を放出する。本研究で使用した一定の同位体の物理的性質を、表2にまとめる。組織中の有効な透過範囲は、照射の性質に依存する。放射体については約90 μ m（10細胞層）までであり、放射体については、いくらかであるが12mmを決して超えず、放射体については数cmである。Hafeli UO Radioactive microspheres for medical applications. In: Bulte J, de Kuyper M (eds) Focus on biotechnology. Kluwer Academic Publishing, 213-248 (2001)。この10年間では³²Pなどの純粋な放射体が好まれており、これは、他の放射性同位体中の高エネルギー線の存在により、非ターゲティング器官および病院職員への強制放射線量より高くなるからである。しかし、一定量の低エネルギー照射（¹⁹⁸Auとして）は、実際、放射性マイクロスフェアの適用中または適用後のいずれかでの画像化に有用であり得る。X線技師は、カメラまたは検出器を用いて移植中の必要な放射エネルギーを調整することができる。

20

【0049】

【化1】

表2

30

³²Pおよび¹⁹⁸Auの核の性質

性質	³² P	¹⁹⁸ Au
半減期	14.3日	2.7日
最大 β エネルギー	1710.2 keV	960.7 keV
最大組織透過	7.9 mm	3.9 mm
画像化のための γ 放出	なし	411.8 keV (95.5%)
熱中性子吸収断面積	0.19 barn	99 barns

40

放射性マイクロスフェアを生成するための2つの典型的なアプローチが存在する。第1のアプローチは、材料への元素の組み込みおよびその後の中性子衝撃による放射性変換からなる。臨床的に利用可能な例は、⁹⁰イットリウム含有ガラススフェア（Theraspheres, MDS, Ottawa, Canada）であり、これは、中性子衝撃によって酸化⁸⁹イットリウムが放射性⁹⁰イットリウムに変換されている。Wollner I et al. Effects of hepatic arterial yttrium 90 glass microspheres in dogs. Cancer. 1988 Apr 1; 61(7): 1336-1344。

【0050】

50

別のアプローチは、予め形成したマイクロスフェアに放射性元素を結合することができる。例えば、 ^{90}Y イットリウムを、Amine x 樹脂に結合し、次いで、リン酸溶液での洗浄によってビーズ内部に沈殿させ、不溶性リン酸 ^{90}Y イットリウム (Sirtex Medical Limited, Australia) を得ることができる。Gray BN の米国特許出願 US 2003/0007928 号。別の例は、アルブミンの上部にテクネチウムが沈殿したテクネチウムコーティングアルブミンマイクロスフェアである。Rhodes BA et al. Radioactive albumin microspheres for studies of pulmonary circulation. Radiology. 1969 Jun; 92(7): 1453-1460。放射性マイクロスフェア生成への2つの他のアプローチは、マイクロスフェア調製時の放射性標識および非放射性マイクロスフェアを使用した *in situ* 中性子捕捉療法である。現在利用可能なほとんどのアプローチは高価であり、塞栓材料は塞栓手順への適合性が低い。

10

【0051】

注目されることに、本発明者らは、ヒドロゲルビーズの放射性ビーズへの変換のためのアプローチを開発した。次いで、放射性ビーズを、塞栓薬の評価で一般的に使用されている動物モデルで試験した。Massoud TF et al. An experimental arteriovenous malformation model in swine: anatomic basis and construction technique. AJNR Am J Neuroradiol. 1994 Sep; 15(8): 1537-45; Siekmann R et al. Modification of a previously described arteriovenous malformation model in the swine: endovascular and combined surgical/endovascular construction and hemodynamics. AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Oct; 21(9): 1722-5; Raymond J et al. Temporary vascular occlusion with poloxamer 407. Biomaterials. 2004 Aug; 25(18): 3983-9; および Larsen NE et al. Hyalangan gel composition for percutaneous embolization. J Biomed Mater Res. 1991 Jun; 25(6): 699-710。

20

30

【0052】

本発明の1つのアプローチは、ジルコニウムおよび ^{32}P リン酸塩 (一般的に使用されている純粋な放射体) の結合特性を活用する。崩壊時、不安定核内の中性子は、陽子、電子、および中性微子に変換される。さらに、自由エネルギーが生じ、運動エネルギーの形態で電子および中性微子に放出される。組織通過時、放出された粒子が他の原子と相互反応してエネルギーを喪失し、励起およびイオン化された原子が得られる。これらの活性種 (例えば、フリーラジカル) が治療効果を担うが、毒性も示す。リン酸塩を引き付けるために液体クロマトグラフィーでジルコニウムビーズを使用する。Schaffer WA, Carr PW. Chromatographic characterization of a phosphate-modified zirconia support for bio-chromatographic applications. J Chromatogr. 1991 Dec 20; 587(2): 149-60。この性質を、塞栓用のマイクロスフェアに直接適用した。ジルコニウム含有ヒドロゲルビーズに難なく実質的な量の ^{32}P を負荷した。結合が弱いか汚染した ^{32}P の最初の洗い流し後、洗浄物は比較的強い同位体のマイクロスフェアへの結合が認められ、*in vitro* で 11% が浸出した。このような簡潔な方法により、例えば、現場で放射薬品学においてマイクロスフェアを調製することができるので、半減期が制限された (^{32}P については 14 日) 放射性マイクロスフェアの在庫の保存および分配の問題が回避される。

40

薬物送達を併用した塞栓

50

副作用が最小であり、線量あたりの効力がより高い制御様式での新規の適時の薬物送達方法を、薬物送達および医薬産業によって模索した。本発明の塞栓で使用されるポリマーは、従来の小分子薬および新規の高分子薬（例えば、ペプチド）または他の治療生成物のための適切な送達賦形剤となる物理化学的特徴を有する。ポリマーを、その放射性標識形態または非放射性標識形態のいずれかで薬物送達のために使用することができる。画像化可能な放射性同位体（インジウム - 111 など）での薬物負荷ポリマーの標識は、ターゲティングされた組織への薬物用量決定を補助する。治療放射性同位体（リン - 32 など（リン酸塩として））での薬物負荷ポリマーの標識により、薬物療法との相乗効果を得ることができる。薬学的効果は病気や身体的障害の原因や症状を治療しようとするものである。薬剤学には、FDA 薬物ガイドライン下での規制に従った生成物が含まれる。重要には、本発明の塞栓法で使用した組成物は、生体活性材料を可溶化および放出することができる。薬物は、拡散または網目構造浸食機構によって放出される。

10

【0053】

当業者は、本発明の塞栓法で使用される組成物を、広範な種々の薬学的および個人医療への適用で使用することができることを認識する。薬学的組成物を調製するために、所望の薬学的効果を付与する有効量の薬学的活性成分を、本発明の塞栓法で使用されるゲル化組成物に組み込む。好ましくは、選択した薬剤は、水溶性であり、ゲル化組成物全体に容易に均一に分散される。水溶性を示さない材料のために、組成物全体に脂溶性材料を分散または懸濁することは本発明の塞栓法の範囲内である。Myriad 生体活性材料を、本発明の方法を使用して送達させることができる。送達される生体活性材料には、麻酔薬、抗細菌薬（抗細菌薬（antibacterial））、抗真菌薬、抗ウイルス薬）、抗炎症薬、診断薬、および創傷治癒薬が含まれる。

20

【0054】

本発明の方法で使用される組成物が種々の生理学的条件下での適用に適切であるので、広範な種々の薬学的活性成分を、組成物に組み込み、投与することができる。ポリマーのポリマー網目構造に負荷した製剤は、生物活性を有する任意の物質であってよく、タンパク質、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、核タンパク質、ポリサッカリド、糖タンパク質、リポタンパク質、およびその合成および生物学的に操作したアナログが含まれる。

【0055】

多数の治療薬を、本発明の方法で使用されるポリマーに組み込むことができる。一般に、本発明の方法によって投与することができる治療薬には、以下が含まれるが、これらに限定されない：抗感染薬（抗生物質および抗ウイルス薬など）；鎮痛薬と鎮痛性との組み合わせ；食欲減退薬；駆虫薬（antihelminthics）；抗関節炎薬；抗喘息；抗痙攣薬；抗うつ薬；抗利尿薬；止痢薬；抗ヒスタミン薬；抗炎症薬；抗片頭痛調製物；制嘔吐薬；抗新生物薬；抗パーキンソン病薬；鎮痒薬；抗精神病薬；解熱薬、鎮痙薬；抗コリン薬；交感神経模倣薬；キサンチン誘導体；心血管調製物（カルシウムチャンネル遮断薬および アドレナリン受容体遮断薬（ピンドロール）、および抗不整脈薬が含まれる）；降圧薬；利尿薬；血管拡張薬（一般的な冠血管、末梢性、および大脳）；中枢神経刺激薬；咳および感冒用調製物（鬱血除去薬が含まれる）；ホルモン（エストラジオールおよび他のステロイド（副腎皮質ステロイドが含まれる）など）；睡眠薬；免疫抑制薬；筋弛緩剤；副交感神経遮断薬；覚醒剤；鎮静薬；および精神安定薬；天然由来または遺伝子操作されたタンパク質、多糖類、糖タンパク質、またはリポタンパク質。非経口投与のための適切な医薬品は Handbook on Injectable Drugs, 6th edition, by Lawrence A. Trissel, American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, Md., 1990（本明細書中で参考として援用される）に例示されているように周知である。

30

40

【0056】

薬学的に活性な化合物は、生物活性を有する任意の物質であってよく、タンパク質、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、核タンパク質、ポリサッカリド、糖タンパク質、リポタ

50

ンパク質、およびその合成および生物学的に走査したアナログが含まれる。用語「タンパク質」は、当該分野で認識されており、本発明の目的のためにペプチドも含む。タンパク質またはペプチドは、任意の生物学的に活性な天然に存在するか合成のタンパク質またはペプチドであり得る。

【0057】

タンパク質の例には、抗体、酵素、成長ホルモンおよび成長ホルモン放出ホルモン、性腺刺激ホルモン放出ホルモンおよびそのアゴニストおよびアンタゴニストアナログ、ソマトスタチンおよびそのアナログ、性腺刺激ホルモン（黄体形成ホルモンおよび卵胞刺激ホルモンなど）、ペプチドT、サイロカルシトニン、副甲状腺ホルモン、グルカゴン、パソプレッシン、オキシトシン、アンジオテンシンIおよびII、ブラジキニン、カリジン、副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、インスリン、グルカゴン、ならびに上記の分子の多数のアナログおよび同類物が含まれる。製剤を、インスリン、MMR（流行性耳下腺炎、麻疹、および風疹）ワクチン、腸チフスワクチン、A型肝炎ワクチン、B型肝炎ワクチン、単純ヘルペスウイルス、細菌性トキソイド、コレラ毒素B-サブユニット、インフルエンザワクチンウイルス、ボルデテラ百日咳ウイルス、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、カナリヤ痘瘡、ポリオワクチンウイルス、熱帯熱マラリア原虫、カルメット・ゲラン金（BCG）、クレブシエラ肺炎、HIVエンベローブ糖タンパク質、およびサイトカインからなる群から選択される抗原、ならびにウシソマトロピン（時折、BSTとも呼ばれる）、エストロゲン、アンドロゲン、インスリン増殖因子（時折、IGFとも呼ばれる）、インターロイキンI、インターロイキンII、およびサイトカインからなる群から選択される他の薬剤から選択することができる。3つのこのようなサイトカインは、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、およびタフトシンである。

10

20

【0058】

本発明の塞栓法で使用される組成物に組み込むことができる細菌トキソイドの例は、破傷風、ジフテリア、シュドモナスA、結核菌である。本発明の塞栓法で使用される組成物に組み込むことができるその例は、AIDSワクチンのためのHIVエンベローブ糖タンパク質（例えば、gp120またはgp160）である。含めることができる抗潰瘍H₂受容体アンタゴニストの例は、ラニチジン、シメチジン、およびファモチジンであり、他の抗潰瘍薬は、オムパラジド（omparazide）、セスピリド（cesupride）、およびミソプロストールである。血糖降下薬の例は、グリジピド（glizipide）である。

30

【0059】

本発明の塞栓法で使用される組成物中に組み込むことができる負荷可能な薬学的に活性な化合物クラスには、以下が含まれるが、これらに限定されない：抗エイズ物質、抗癌物質、抗生物質、免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン）、抗ウイルス物質、酵素インヒビター、神経毒、オピオイド、睡眠薬、抗ヒスタミン薬、潤滑剤、精神安定薬、抗痙攣薬、筋弛緩剤および抗パーキンソン病物質、鎮痙薬および筋収縮剤、縮瞳薬および抗コリン薬、抗緑内障化合物、抗寄生虫および/または抗原虫化合物、降圧薬、鎮痛薬、解熱薬および抗炎症薬（NSAIDなど）、局所麻酔薬、眼科用薬剤（ophthalmics）、プロスタグランジン、抗うつ薬、抗精神病物質、制吐薬、造影剤、特異的ターゲティング薬、神経伝達物質、タンパク質、細胞応答修飾因子、およびワクチン。

40

【0060】

本発明の塞栓法で使用される組成物への組み込みに特に適切と考えられる例示的製剤は、以下が含まれるが、これらに限定されない：イミダゾール（imidizoles）（ミコナゾール、エコナゾール、テルコナゾール、サベルコナゾール（saperconazole）、イトラコナゾール、メトロニダゾール、フルコナゾール、ケトコナゾール、およびクロトリマゾールなど）、黄体化ホルモン放出ホルモン（LHRH）およびそのアナログ、ノノキシノール9、GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、天然または合成プロゲステリン（progestrin）（選択されたプロゲステロン、17-ヒドロキシプロゲステロン（hydroxyprogesterone）誘導体（酢酸メドロキシブ

50

ロゲステロンなど)および19-ノルテストステロンアナログ(ノルエチンドロンなど)、天然または合成エストロゲン、結合型エストロゲン、エストラジオール、エストロピペート(estro pipate)、およびエチニルエストラジオールなど)、ビスホスホネート(エチドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、レセドロネート(resedronate)、クロドロネート、およびパミドロネートが含まれる)、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、炭酸脱水酵素インヒビター(フェルバメートおよびドルゾラミドなど)、肥満細胞安定剤(クセステルベルグステロール(xesterbergsterol)-A、ロドキサミド(lodoxamine)、およびクロモリンなど)、プロスタグランジンインヒビター(ジクロフェナクおよびケトロラックなど)、ステロイド(ブレドニゾロン、デキサメサゾン、フルロメチロン(fluromethylone)、リメキサゾン、およびロテペドノール(lotepednol)、抗ヒスタミン薬(アンタゾリン、フェニラミン、およびヒスチミンナーゼ(histiminase))、硝酸ピロカルピン、遮断薬(レボプロノールおよびマレイン酸チモロール)。当業者に理解されるように、2つまたはそれ以上の製剤を、特定の目的のために合わせることができる。有効性分の必要量を、1つの実験によって決定することができる。

10

20

30

40

50

【0061】

例示のみを目的として、任意の数の抗生物質および抗微生物薬を、本発明の方法で使用したポリマー中に含めることができる。本発明の塞栓法で使用した組成物への封入に好ましい抗微生物薬には、ラクタム薬、キノロン薬、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、アミカシン、トリクロサン、ドキシサイクリン、カブレオマイシン、クロルヘキシジン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クリンダマイシン、エタンブトール、イセチオン酸ヘキサミジン、メトロニダゾール、ペンタミジン、ゲンタマイシン、カナマイシン、リネオマイシン(lineomycin)、メタサイクリン、メテナミン、ミノサイクリン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ミコナゾール、およびアマンファジン(amanfadin)の塩などが含まれる。

【0062】

例示のみを目的として、抗炎症薬の場合、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)(プロピオン酸誘導体、酢酸、フェナム酸誘導体、ピフェニルカルボン酸誘導体、オキシカム(アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ビルプロフェン、カルポルフェン(carpofen)、およびブクロキシ酸(bucloxic acid)などが含まれるが、これらに限定されない))を、本発明の塞栓法で使用される組成物中に組み込むことができる。

【0063】

(塞栓キット)

本発明の方法を、塞栓キットを使用して実施することもできる。このようなキットは、滅菌形態の金属標識マイクロスフェアを含むことができ、許容可能な再構成液を含む滅菌容器を含むことができる。適切な再構成液は、Remington's Pharmaceutical Sciences and The United States Pharmacopia - The National Formularyに開示されている。このようなキットは、必要に応じて、他の従来キットの構成要素(例えば、1つまたは複数のキャリア、1つまたは複数の混合用のさらなるバイアルなど)も含むことができる。塞栓組成物およびキャリアの量、これらの成分の混合のためのガイドライン、および投与プロトコールが示されている説明書(添付文書またはラベルのいずれか)もキット中に含むことができる。キット中に含まれる容器および任意の材料の滅菌ならびに塞栓組成物の凍結乾燥(フリーズドライともいう)を、当業者に公知の従来滅菌および凍結乾燥法を使用して行うことができる。

【0064】

塞栓キットで有用な凍結乾燥助剤には、マンニトール、ラクトース、ソルビトール、デ

キストラン、F i c o l l、およびポリビニルピロリドン（PVP）が含まれるが、これらに限定されない。塞栓キットで有用な滅菌助剤には、アスコルビン酸、システイン、モノチオグリセロール、亜硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、ゲンチジン酸、およびイノシトールが含まれるが、これらに限定されない。塞栓キットで有用な静菌剤には、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、およびメチル、プロピル、またはブチルパラベンが含まれるが、これらに限定されない。塞栓キット中の成分は、1つを超える機能を果たすこともできる。還元剤は安定化助剤としての機能を果たすこともでき、緩衝液は伝達リガンド（transfer ligand）としての役割も果たすことができ、凍結乾燥助剤は伝達リガンド、補助的リガンド、または共リガンド（co-ligand）としての機能を果たすこともできる。

10

【0065】

塞栓キットの各成分の絶対量および相対量を、いくつかの場合に成分に特異的であり、別の場合に別の成分の量または選択的成分の存在および量に依存する種々の検討事項によって決定する。一般に、所望の処方効果が得られる最少量の各成分を使用する。望ましい処方の効果は、塞栓キットの末端利用者が、被験体に悪影響を与えることなく高い精度で本発明の塞栓方法を実施することができることである。

【0066】

塞栓キットはまた、末端使用者が実施するための書面での説明書を含む。これらの説明書を、1つまたは複数のバイアルまたは輸送のためにバイアルを梱包した容器に添付するか、添付文書と呼ばれる個別の封入物（insert）であり得る。

20

放射性核種マイクロスフェアの選択した臨床的用

上記で考察するように、塞栓を、典型的には、塞栓剤を血管または動脈に送達させるためのガイダンスおよびモニタリング（例えば、蛍光透視鏡またはX線ガイダンス）を使用した血管造影技術を使用して行う。さらに、手順を容易にするために、血管拡張剤（例えば、アデノシン）を、投与前、同時、または投与後に患者に投与することができる。

【0067】

重要には、その後の説明の一部が塞栓の特定の臨床適用に関する文書を含んでいる一方で、全ての塞栓プロセス型が、本発明の方法の意図の範囲内であると見なされる。詳細には、医学または塞栓分野の当業者は、どのようにして所望の身体の血管部位への送達機構の誘導および一定量のマイクロスフェアの前記部位への送達によって本明細書中に記載のヒドロゲルのマイクロスフェアを種々の塞栓プロセスで使用し、それにより、1つまたは複数の所望の血管を拘束、閉塞、充填、または栓塞し、血管を介した血流を減少または停止させることができるのかということを理解および認識する。任意の特定の塞栓プロセスへのプロセスの適用を考慮、制御、または調整することができる要因には、マイクロスフェア組成物の選択（例えば、放射性不透過性粒子基材の画像化、追跡、および検出を説明するため）、身体部位への微粒子の送達量、送達方法（使用する特定の装置（例えば、カテーテル）ならびに所望の身体部位でのカテーテルの分注末端を配置するために使用した方法および経路が含まれる）が含まれる。これらの要因のそれぞれは当業者によって認識され、容易に対処され無数の塞栓プロセスの記述された方法に適應することができる。

30

【0068】

40

（A．頭頸部障害）

頭頸部では、塞栓療法は、ほとんどの場合、鼻出血および外傷性出血のために行われる。耳鼻咽喉科医は、解剖学および臨床学に基づいて、前部および後部の鼻出血を区別する。鼻出血は、多数の原因（環境要因（温度および湿度など）、感染、アレルギー、外傷、腫瘍、および化学性刺激物が含まれる）に起因する。外科的結紮を超える塞栓の利点は、より小さな側枝のより選択的な閉鎖である。出血側枝のみの塞栓により、正常な血流の残りの内部上顎への分布が保持される。塞栓の合併症には、意図する塞栓領域の外側への塞栓材料の逆流が含まれ、これにより、最悪の場合、脳卒中または盲目になる可能性がある。塞栓は、動脈結紮よりも有効であることが証明されている。塞栓による軽い合併症の確率はより高いにもかかわらず、重症の合併症の比率の相違は認められなかった。外傷性出

50

血について、塞栓技術は、鼻出血の技術と同一である。頭頸部中の動脈のサイズにより、マイクロカテーテルがしばしば必要である。

【0069】

(B. 胸部障害)

胸部では、出血に関する塞栓についての2つの主な指標は以下のとおりである：(1) 肺動静脈奇形(PAVM)、および(2) 喀血。PAVMは、通常、先天性病変であるが、術後または外傷後に起こり得る。先天性形態は、通常、遺伝性出血性毛細管拡張症(ランデュ-オスラー-ウェバー症候群とも呼ばれる)に関連する。この容態に対する遺伝性素因が存在する。PAVMが単一または複数存在する可能性があり、十分に巨大である場合、生理学的な右左心短絡が生じ得る。短絡の臨床症状には、チアノーゼおよび赤血球増加症が含まれる。脳卒中および脳膿瘍は、奇異塞栓症に起因し得る。PAVMはまた、出血し、喀血し得る。

10

【0070】

PAVMの治療選択肢には、手術および経カテーテル療法が含まれる。治療目的は、右左短絡に関連する呼吸困難および疲労の症状を緩和することである。さらに、患者が奇異塞栓症を罹患している場合、治療によってさらなる発作が防止される。手順の浸潤性が低く、且つ技術上の優れた成功率の結果として、塞栓は、現在、PAVM(単一または複数)に最適な治療法と見なされる。塞栓療法は、PAVMに明らかに最適な治療法である。

【0071】

大量に喀血した(24時間以内に550cm³の喀血と定義する)患者に気管支動脈の塞栓を行う。病因は、さまざまであり、気管支拡張症、嚢胞性線維症、腫瘍、サルコイドーシス、結核、および他の感染症が含まれる。非処置の大量の喀血は、死亡率が高い。死亡原因のほとんどは、放血よりもむしろ窒息である。大量喀血のための医学的および外科的処置は、通常、無効であり、死亡率は、35~100%の範囲である。塞栓の初期成功率は95%であり、外科的切除よりも罹患率および死亡率が低い。したがって、経カテーテル塞栓は、大量喀血の最適な治療法となっている。外科的切除は、現在、塞栓が失敗した場合または複数回の塞栓後に大量の喀血を繰り返す場合の備えとなっている。

20

【0072】

(C. 腹部および骨盤障害)

腹部および骨盤の塞栓には多数の適応症が存在する。出血の塞栓のために、最も一般的な適応症は、急性GI出血である。固形臓器(通常、肝臓および脾臓)損傷を、塞栓によって容易に処置することができる。産婦人科関連の出血および骨盤輪骨折などの他の適応症が存在する。

30

【0073】

一旦出血の供給源が同定されると、適切な塞栓手順を計画することができる。塞栓技術は、上部GI出血と下部GI出血で異なる。UGI管での血管供給は豊富に側枝形成し、下にある器官を梗塞するリスクを負わずに比較的非選択的に塞栓を行うことができる。逆に、LGI管は側枝供給が少なく、より選択的な塞栓が必要である。

【0074】

GI管の外側では、腹部で塞栓を行う場合、器官特異的に考慮する。例えば、肝臓は、二重血液供給系を有し、全供給の75%が門脈からの供給であり、25%が肝臓動脈からの供給である。肝臓動脈は、常に、門脈と比較したより高い血圧による外傷に起因する出血に関与する。したがって、肝臓内の肝臓動脈で全塞栓を行うが、門脈中では行わない。二重血液供給のために、壊死のリスクを負わずに肝臓動脈の巨大な側枝を梗塞することができる。

40

【0075】

対照的に、脾臓の塞栓を、できるだけ遠位で行うべきである。脾臓動脈の狭窄により、脾臓が壊死し、塞栓後に脾膿瘍を引き起こす可能性がある。全脾臓動脈の狭窄が外傷性出血を意図する場合、塞栓の代わりに脾臓を全摘するか、塞栓後に脾臓を全摘すべきである。

50

【0076】

腹部および骨盤の出血塞栓のためのさらなる適応症には、分娩後、帝王切開後、および術後の出血が含まれる。分娩後出血についての鑑別診断には、膣壁の裂傷、異常胎盤形成、残存胎児 (retained products of conception)、および子宮破裂が含まれる。分娩後出血治療の保存的基準には、膣の填塞、残存胎児を除去するための子宮内容除去、IVおよび筋肉内への投薬 (例えば、オキシトシン、プロスタグランジン)、および子宮マッサージが含まれる。保存的手方法が失敗した場合、塞栓は、骨盤出血を制御し、手術のリスクを回避し、受胎能力を保存し、入院期間を短縮するための安全且つ有効な手順である。

【0077】

最後に、内腸骨動脈の塞栓は、血行動態が不安定な骨盤骨折患者で有益である。外傷のためのプロトコールは、最初に関連する軟組織損傷の治療およびその後の胎盤輪の安定化を含む。持続的に血行動態が不安定な患者は、塞栓の候補である。他の臨床目的と同様に、血液造影法を使用して、出血源を同定し、選択的塞栓を行う。

【0078】

(D. 癌)

介入X線技師の技術が高まると、選択的放射性核種療法への関心が高まる。多種の放射性標識粒子および放射性核種を、種々の器官の腫瘍 (肝臓、肺、舌、脾臓、および四肢の軟組織が含まれる) の局所治療について試験した。この治療目的は、できるだけ周辺組織の損傷を小さく抑えながら腫瘍に高線量を送達させるのに適切な放射性 (高エネルギー放射体) 粒子の超選択的適用である。これらの新規の治療方法は、特に、予後が不良であり、且つ他の適切な治療が存在しない癌 (肝臓の原発性および転移性悪性腫瘍など) に有望である。

【0079】

原発性および転移性腫瘍患者を、カテーテルを介した放射塞栓またはニードルを使用した腫瘍へのビーズの直接注入によって処置した (Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1990, 18, 619; J. Nucl. Med. 1996, 37, 958)。ほとんどの研究は、カテーテルを介した患者へのマイクロスフェアの投与を記載しており、それにより、チップを肝臓動脈に配置した。スフェアは、最終的に、肝臓および腫瘍の微小血管系に留まり、放射性同位体が完全に崩壊するまで残存する。^{99m}Tc 標識巨大凝集アルブミンの注入後に肺短絡および腫瘍と正常な肝臓組織の比を決定し、その後マイクロスフェアを患者に投与した (Brit. J. Rad. 1997, 70, 823)。腫瘍と正常な肝臓の比は約3~5であった (Clin. Cancer Res. 1999, 5, 3024s)。いくつかの研究では、肝臓内の血流は、血管収縮薬のボラス注入によって一過性に腫瘍に方向を変え、スフェアは塞栓を起こし動脈の循環に入り込んだ。外部ビーム放射によって30~35 Gy 超の線量で肝炎を照射する一方で、内部放射性核種療法を使用して、肝臓は80~150 Gy まで耐えることができる (Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1965, 93, 200)。延命、鎮痛、腫瘍応答、および総合的な臨床的改善が、頻繁に報告されている。

【0080】

100~450 μm のエチルセルロースマイクロスフェアでの化学塞栓を、上顎骨の治療で使用した。頭頸部癌の治療における動脈内放射性同位体療法役割は、van Es et al. (Lab. Anim. 1999, 33, 175) での研究においてウサギで開始されたばかりである。切除不可能な頭頸部癌の治療のためのマイクロスフェアの最適なサイズは依然として確立されていない。頭頸部癌治療におけるいくつかの塞栓は、100~450 μm の粒子を使用して行われた (Radiation Med. 1998, 16, 157)。

【0081】

⁹⁰Y マイクロスフェアを脾臓内に動脈内投与した (Cancer 1972, 31, 9

10

20

30

40

50

0)。9人のリンパ肉腫患者のうち、5人が脾臓照射後に臨床応答を示さなかった。衰弱、急速な疲労、および食欲不振を訴えた1人の患者について、肝臓照射後に全ての症状が緩和した。

【0082】

(E. 関節炎治療における放射性滑膜切除術)

関節リウマチの現在の医学的管理は、患者の教育、適切な休憩および理学療法、ならびに痛みおよび炎症を緩和するための抗炎症薬の使用を含む(The Management of Rheumatoid Arthritis. Textbook of Rheumatology, 2nd ed., W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1985, p. 979)。これらの様式に応答しない患者は、ヒドロキシクロロキノンなどの抗マalaria薬(American Journal of Medicine, 1983, 75, 46)、寛解誘導薬(金塩(Ann. Rheum. Dis. 1961, 20, 315)、ペニシラミン(Lancet 1973, 1, 275)、またはアザチオプリン(Arthritis Rheum. 1978, 21, 539)が含まれる)を使用した治療法が必要であり得る。これらの薬物の有効性にもかかわらず、患者の応答は様々であり、治療を3ヶ月~6ヶ月延長するまで改善を認めることができなかった。少数の関節が膨潤し、痛みがあるままであり、患者の経過を妨害する場合、全身治療に付随して、副腎皮質ステロイドの動脈内点滴注入を行うことができる。しかし、この局所治療薬は無効であり得るか、数日しか持続できない(Textbook of Rheumatology, supra, p. 546)。

10

20

【0083】

関節リウマチ患者を助けるために、いくつかの異なる方法で手術を使用することができる。手術によって痛みの緩和に役立てることができ、奇形および機能喪失をさらに防止することができるか、これらの問題を少なくとも緩和するか、破壊が起こった場合、再構築手順によって身体部分および四肢の機能を取り戻すことができる(Textbook of Rheumatology, supra, p. 1787)。

【0084】

リウマトイド患者に対して行ったほとんどの操作によって痛みが緩和する。関節癒合、総関節置換術、および滑膜切除は、有意に痛みを軽減させる手順の例である。Conaty(Journal of Bone and Joint Surgery, 1973, 55(A), 301)は、関節リウマチでは、全関節形成術を除き、滑膜切除が関節の運動を保存するための最も首尾のよい手順であると記述している。したがって、この手順は予防的である。そうであっても、最終的に滑膜が再生し、過程が持続される(Journal of Bone and Joint Surgery, 1973, 55(A), 287)。全関節手術により、任意または全ての上記能力障害が緩和するが、担当医が考慮すべき他の問題も付随して起こる。これらのうちのいくつかを以下に示す：1)費用、2)感染症のリスク、3)移植片が緩んで痛みが得るという事実、および4)非日常的使用によって移植片が破壊し得るという事実。

30

【0085】

化学的および放射性同位体による滑膜切除(滑膜浄化術)は、外科的療法に代わる有効な代替法である。滑膜浄化術の利点を以下に示す：1)その用途で使用される簡潔な技術、2)入院日数を減少させるか、入院の必要がないこと、3)低価格、4)患者の初期且つより容易な動員、および5)滑膜浄化術で効果がない場合に外科的滑膜切除術を代替治療法として残しておくこと。

40

【0086】

一般に、放射性同位体による滑膜浄化術の結果は、化学的滑膜切除術よりも優れているようである(Rev. Rhum. 1973, 40, 255; Acta Rheum. Scand. 1970, 16, 271; Rev. Rhum. 1973, 40, 205)。使用される放射性物質には、金-198、クエン酸イットリウム-90、イットリウム-90樹脂、レニウム-186、エルビウム-169、イットリウム-90水酸化第二鉄、ラジ

50

ウム - 224、およびリン - 32リン酸クロムが含まれる。

【0087】

異なるサイズの関節（指の関節および膝関節など）中の異なる深さの罹患滑膜の処置には、異なる平均 範囲の同位体が必要である。重層された正常組織を有意に壊死させることなく十分に有効な深さで「死滅」を達成することが重要である。

【0088】

Sledge et al. (Arthritis and Rheumatism, 1986, 29, 153) は、ジスプロシウム - 165 と組み合わせた金属水酸化第2鉄 (FHMA) の巨大凝集物を使用した。この化合物には、局所リンパ節および他の組織にいくらか漏出する問題が存在する。また、ジスプロシウム - 165 の半減期は2.3時間であり、患者が原子炉付近にいる必要があり、この放射性同位体の使用は著しく制限される。これらの欠点があるとしても、臨床結果は注目に値し、ジスプロシウム - 165 - FHMA の治療を受けた膝の慢性滑膜炎患者の80%が1年で改善され、X線写真で病期Iに変化した患者のほぼ90%が、優れた結果、良好な結果、または有望な結果が得られた (Clinical Orthopaedics and Related Research 1984, 182, 37)。これらの結果および他の結果 (European Journal of Nuclear Medicine 1985, 10, 446; Ann. Rheum. Dis. 1984, 43, 620; Annals of the Rheumatic Diseases 1983, 42, 132; Use of Radiocolloids for Intra-Articular Therapy for Synovitis, In Therapy in Nuclear Medicine, Grune and Stratton, Inc., New York, 1978, p. 147; European Journal of Nuclear Medicine 1985, 10, 441) は、照射滑膜浄化術は炎症性滑膜炎の治療で役割を果たすことを示す。

【0089】

いくつかの従来のもクロスフェアは、組み込まれる放射性核種の物理的半減期が比較的長いという理由で、照射滑膜切除術での使用に適切ではないかもしれない。したがって、関節炎の関節の照射滑膜切除術のための改良されたもクロスフェアおよび方法が必要とされ続けている。

【0090】

(F. 血友病患者の放射性滑膜切除術)

滑膜浄化術 (医学的滑膜切除術) の適応症は、慢性血友病性滑膜炎であり、これは、関節血症を再発し、血液学的治療に不応答である。滑膜浄化術は、滑膜肥大度を減少させて関節血症の数および頻度を減少させるための一定の材料の関節内注射である。以下の2つの基本的な滑膜浄化術型が存在する: 化学的滑膜浄化術および照射滑膜浄化術。平均して、手順の効率は76~80%であり、任意の年齢で実施することができる。手順は、長期間に関節内血液が生成する傾向がある軟骨の損傷を示す。放射性材料 (イットリウム - 90およびリン - 32) を使用する場合、滑膜浄化術を3ヶ月毎に3回まで繰り返すことができ、リファンピシンを使用する場合 (化学的滑膜切除術)、毎週10~15回使用する。世界中で照射滑膜切除術が使用されるようになってから30年になるが、放射性材料に関する損傷は報告されていない。放射性材料を利用することができる場合、照射滑膜切除術は、現在、好ましい手順である (Haemophilia 2001, 7, 6)。

定義

便宜上、明細書、実施例、および添付の特許請求の範囲で使用した一定の用語を、以下に集めている。

【0091】

冠詞「a」および「an」は、1つまたは1つを超える (すなわち、少なくとも1つ) の文法上の冠詞の対象をいうために本明細書中で使用する。例として、「an element」は、1つの元素または1つを超える元素を意味する。

【0092】

本発明で使用される、用語「金属」は、金属特性を有する元素（メタロイドが含まれる）をいう。

【0093】

本発明で使用される、用語「放射性核種」は、放射性同位体または元素をいう。

【0094】

本出願（特許請求の範囲および図面を含む）を通して、例えば、「第1の放射性同位体」および「第2の放射性同位体」という言及は、問題の放射性同位体について個別の同一性（identity）を確立することのみを目的として使用する。詳細には、本文脈中の用語「第1」および「第2」の使用は、それ自体は、放射性同位体を、例えば、ミク

10

ロスフェアに組み込んだか組み込む順番に関して何も意図していない。

【0095】

本発明で使用される、用語「生体分布」は、生物学的実体（entity）中の所与の粒子の位置をいう。

【0096】

本発明で使用される、用語「ミクロスフェア」は、実質的に球体であり、直径が1mm未満の物体をいう。

【0097】

本発明で使用される、用語「使用期間」は、ミクロスフェアが患者または被験体に移植される期間をいう。

20

【0098】

本発明で使用される、用語「～と会合する」は、任意の型の2つまたはそれを超える物質が物理的に接触した状態を意味する。例えば、ポリマー材料が、金属粒子または金属化合物粒子「と会合している」場合、金属粒子は、任意の物理的または化学的相互作用（共有結合、イオン結合、またはファンデルワールス結合、または含浸、挿入、または吸収など）によって、ポリマー材料の表面上、材料内、または材料が多孔質である場合、材料の間隙内に沈着することができる。本発明によれば、ポリマー材料が金属粒子または金属化合物粒子と会合する場合、金属粒子または金属化合物粒子で「標識」される。

【0099】

本発明で使用される、用語「移植片」は、哺乳動物の組織内に少なくとも一部が配置している包埋されている物質を意味する。「移植可能な」物質は、あらゆる手段によっても組織内に配置または包埋することができる。例えば、本発明の意味の範囲内で、伝統的な人工器具片は移植片である。哺乳動物の皮膚組織内に配置されるミクロスフェアなどの物質も移植片である。

30

【0100】

本発明で使用される、用語「塞栓」は、血管の閉塞または遮断（blockage）を意味する。生理学的条件の結果としての血餅もしくは栓子（embolus）または塞栓材料の人為的作用によって閉塞または遮断が起こり得る。これに関して、本発明によれば、塞栓は移植片とは異なる。

【0101】

本明細書中で使用される、用語「ポリマー」は、2つまたはそれを超えるオリゴマー単位の化学結合によって形成された分子を意味する。化学単位は、通常、共有結合によって相互に結合している。ポリマー中での2つまたはそれを超える組み合わせ単位が全て同一であってよく、この場合、ポリマーを、ホモポリマーという。単位が異なってもよく、したがって、このポリマーは異なる単位の組み合わせである。これらのポリマーを、コポリマーという。

40

【0102】

本発明で使用される、用語「ヒドロゲル」は、少なくとも50重量%の水を含むポリマー組成物をいい、広範な種々のポリマー組成物および多孔質構造を含むことができる。

【0103】

50

用語「造影剤」は、例えば、ラジオグラフィまたは蛍光顕微鏡法によって材料をモニタリングおよび検出する方法によって哺乳動物被験体への注入中にモニタリングすることができる材料をいう。造影剤の例は、放射線不透過物質である。放射線不透過物質を含む造影剤は、水溶性であっても水不溶性であってもよい。水溶性放射線不透過物質の例には、メトリザミド、イオパミドール、イオタラメートナトリウム、ヨーダミドナトリウム、およびメグルミンが含まれる。水不溶性放射線不透過物質の例には、金属および金属酸化物（金、チタン、銀、ステンレススチール、これらの酸化物、酸化アルミニウム、酸化ジルコニウムなど）が含まれる。

【0104】

本発明で使用される、用語「注射可能な」は、ニードル、カテーテル、または他の類似の方法によって体内に投与、送達、または運搬することができることを意味する。

10

【0105】

本発明で使用される、用語「微粒子」は、本体を種々のサイズにしたポリマーまたはポリマーの組み合わせを意味する。微粒子は、任意の形状であってもよいが、しばしば実質的に球形であり、この場合、微粒子を、「ミクロスフェア」または「マイクロビーズ」をいう。

【0106】

本明細書中で使用される、「ジルコニア」は、酸化ジルコニウム、ジルコニウム金属水酸化物、ジルコニウムの他の水和形態、および任意のこれらの混合物を意味する。「ジルコニア」は、本発明において、ジルコニウムに由来し得る酢酸ジルコニウムも含むことができる。

20

【0107】

本発明の目的のために、CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87 (内表紙)の元素周期表にしたがって化学元素を同定する。

本発明のミクロスフェア

本発明の1つの局面は、複数の懸垂部分を含み、任意選択的に、不溶性遷移金属、ランタニドもしくは13~14族酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせ、および第1の放射性同位体を含む親水性ポリマーを含むミクロスフェアに関する。

30

【0108】

一定の実施形態では、本発明は、第2の放射性同位体をさらに含み、ここで、第1の放射性同位体の原子番号が第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない、ミクロスフェアに関する。

【0109】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、アクリル、ビニル、アセタール、アシル、セルロシクス (cellulose)、メタクリレート、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリイミド、ポリオレフィン、ポリホスフェート、ポリウレタン、シリコーン、スチレニクス (styrenics)、およびポリサッカリドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含む、上記ミクロスフェアおよび付随の定義に関する。

40

【0110】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン (gelatin)、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'-メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'-ジアリル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含む、上記ミクロスフェ

50

アおよび付随の定義に関する。

【0111】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含む、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0112】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含む、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

10

【0113】

一定の実施形態では、本発明は、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ホスフェート、ビスホスホン酸、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフェン(thiophenes)、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択される、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0114】

一定の実施形態では、本発明は、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択される、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

20

【0115】

一定の実施形態では、本発明は、懸垂部分がホスホン酸である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0116】

一定の実施形態では、本発明は、遷移金属、ランタニドもしくは13~14族酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タングステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含む、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

30

【0117】

一定の実施形態では、本発明は、遷移金属、ランタニドもしくは13~14族酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含む、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

40

【0118】

一定の実施形態では、本発明は、遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキソメタレート、もしくは水酸化物、またはこれらの組み合わせを含む、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0119】

一定の実施形態では、本発明は、第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{40}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu

50

、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0120】

一定の実施形態では、本発明は、第1の放射性同位体が、 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0121】

一定の実施形態では、本発明は、第1の放射性同位体が、 ^{32}P である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0122】

一定の実施形態では、本発明は、第2の放射性同位体が、 $\text{Tc}-99\text{m}$ 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0123】

一定の実施形態では、本発明は、第2の放射性同位体が ^{111}In である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0124】

一定の実施形態では、本発明は、第1の放射性同位体が、 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、または ^{169}Yb であり、第2の放射性同位体が、テクネチウム-99m、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0125】

一定の実施形態では、本発明は、第1の放射性同位体が ^{32}P であり、第2の放射性同位体が ^{111}In である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0126】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'-メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'-ジアルル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択される、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0127】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択される、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0128】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分がホスホン酸である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0129】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、ア

10

20

30

40

50

ルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'ジアルル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択され、遷移金属、ランタニドもしくは13~14族酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タンゲステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含む、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

10

20

【0130】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択され、遷移金属、ランタニドもしくは13~14族酸化物、ポリオキソメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属酸化物、ポリオキソメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせを含む、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0131】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分がホスホン酸であり、遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含む、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

30

【0132】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'ジアルル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およ

40

50

びヒドロキシキノリンからなる群から選択され、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タングステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、第1の放射性同位体が、 $^{90}_{39}\text{Y}$ 、 $^{32}_{15}\text{P}$ 、 $^{18}_{9}\text{F}$ 、 $^{140}_{54}\text{La}$ 、 $^{153}_{62}\text{Sm}$ 、 $^{165}_{66}\text{Dy}$ 、 $^{166}_{67}\text{Ho}$ 、 $^{169}_{68}\text{Er}$ 、 $^{169}_{70}\text{Yb}$ 、 $^{177}_{71}\text{Lu}$ 、 $^{186}_{78}\text{Re}$ 、 $^{188}_{78}\text{Re}$ 、 $^{103}_{46}\text{Pd}$ 、 $^{198}_{79}\text{Au}$ 、 $^{192}_{77}\text{Ir}$ 、 $^{90}_{38}\text{Sr}$ 、 $^{111}_{47}\text{In}$ 、または $^{67}_{31}\text{Ga}$ である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0133】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択され、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、第1の放射性同位体が、 $^{32}_{15}\text{P}$ 、 $^{90}_{39}\text{Y}$ 、 $^{140}_{54}\text{La}$ 、 $^{169}_{70}\text{Yb}$ 、 $^{111}_{47}\text{In}$ 、または $^{67}_{31}\text{Ga}$ である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0134】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分がホスホン酸であり、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、第1の放射性同位体が、 $^{32}_{15}\text{P}$ である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0135】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'-メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'-ジアルル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択され、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タングステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオ

ジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、第2の放射性同位体が、テクネチウム - 99m、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0136】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択され、遷移金属、ランタニドもしくは13~14族酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属酸化物、ポリオキソメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせを含み、第1の放射性同位体が、 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、第2の放射性同位体が、テクネチウム - 99m、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

10

20

【0137】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分がホスホン酸であり、遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、第1の放射性同位体が、 ^{32}P であり、第2の放射性同位体が、テクネチウム - 99m、 ^{111}In 、または ^{67}Ga である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

30

【0138】

一定の実施形態では、本発明は、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含み、懸垂部分がホスホン酸であり、遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、カルボキシレート、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含み、第1の放射性同位体が ^{32}P であり、第2の放射性同位体が ^{111}In である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。一定の実施形態では、本発明は、使用時の第2の放射性同位体の第1の放射性同位体に対する放射活性比が約1:10~約1:10⁷の範囲である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

40

【0139】

一定の実施形態では、本発明は、使用時の第2の放射性同位体の第1の放射性同位体に対する放射活性比が約1:10²~1:10⁶の範囲である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0140】

一定の実施形態では、本発明は、使用時の第2の放射性同位体の第1の放射性同位体に対する放射活性比が約1:10⁴~1:10⁵の範囲である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0141】

50

一定の実施形態では、本発明は、使用時の第2の放射性同位体の第1の放射性同位体に対する放射活性比が約1:10⁰~1:10³の範囲である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0142】

一定の実施形態では、本発明は、第1の放射性同位体が約3%を超える範囲でマイクロスフェアから浸出せず、第2の放射性同位体が約3%を超える範囲でマイクロスフェアから浸出しない、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0143】

一定の実施形態では、本発明は、第1の放射性同位体が約1%を超える範囲でマイクロスフェアから浸出せず、第2の放射性同位体が約1%を超える範囲でマイクロスフェアから浸出しない、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

10

【0144】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアが生物活性成分をさらに含む、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0145】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアが造影剤をさらに含む、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0146】

一定の実施形態では、本発明は、造影剤が、放射線不透過物質、常磁性物質、重原子、遷移金属、ランタニド、アクチニド、および色素からなる群から選択される、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

20

【0147】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアの直径が、約1~2000 μ mの範囲である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0148】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアの直径が、約1~1000 μ mの範囲である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0149】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアの直径が、約1~500 μ mの範囲である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

30

【0150】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアの直径が、約1~100 μ mの範囲である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

【0151】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアの直径が、約10~40 μ mの範囲である、上記マイクロスフェアおよび付随の定義に関する。

本発明の方法

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、

40

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13~14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0152】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

50

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'ジアルル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

10

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0153】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、

20

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

30

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0154】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タンゲステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属またはこれらの組み合わせを含むことと、

40

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金

50

属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0155】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0156】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロンン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'-メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'-ジアリル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タングステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属またはこれらの組み合わせを含むことと、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

10

20

30

40

50

【0157】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0158】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択されることと、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、または水酸化物に変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0159】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属またはこれらの組み合わせを含むことと、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0160】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

10

20

30

40

50

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{18}F 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0161】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択されることと、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、チタン、またはハフニウムの金属またはこれらの組み合わせを含むことと、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{32}P 、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{18}F 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0162】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0163】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、懸垂部分がホスホン酸であることと、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【 0 1 6 4 】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属がジルコニウムであることと、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【 0 1 6 5 】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【 0 1 6 6 】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、懸垂部分がホスホン酸であることと、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属がジルコニウムであることと、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【 0 1 6 7 】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【 0 1 6 8 】

10

20

30

40

50

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'ジアルキル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0169】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、もしくは水酸化物、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフェン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0170】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タングステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属酸化物、ポリオキシメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせを含むことと、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0171】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属

10

20

30

40

50

標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga 、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0172】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0173】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、懸垂部分がホスホン酸であることと、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0174】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、金属水酸化物、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウムの酸化物、ポリオキシメタレート、もしくは水酸化物、またはこれらの組み合わせを含むことと、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0175】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0176】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

10

20

30

40

50

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアと組み合わせ、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、懸垂部分がホスホン酸であることと、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、もしくはカルボキシレート、またはこれらの組み合わせを含むことと、

10

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0177】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

20

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0178】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロンタン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'-メチレン-ビス-アクリルアミド、N,N'-ジアリル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサール-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

30

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、または水酸化物に変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

40

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0179】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ホスフェート、ビスホスホン酸、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラ

50

ジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、

マイクロスフェア - 金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

10

【0180】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせが、ジルコニウム、スカンジウム、イットリウム、ランタン、ハフニウム、チタン、アルミニウム、ケイ素、ガリウム、インジウム、タリウム、ゲルマニウム、スズ、鉛、ビスマス、タングステン、タンタル、セリウム、プラセオジウム、ネオジウム、プロメチウム、サマリウム、ユーロピウム、ガドリニウム、テルビウム、ジスプロシウム、ホルミウム、エルビウム、ツリウム、イッテルビウム、またはルテチウムの金属またはこれらの組み合わせを含むことと、

20

マイクロスフェア - 金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0181】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、

30

マイクロスフェア - 金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{192}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

40

を含む、方法に関する。

【0182】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

50

マイクロスフェア - 金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第 1 の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0183】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフエン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、

マイクロスフェア - 金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第 1 の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0184】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、ここで、遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属がジルコニウムであることと、

マイクロスフェア - 金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第 1 の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0185】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア - 金属複合体を形成する工程と、

マイクロスフェア - 金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは 13 ~ 14 族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキシメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第 1 の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第 1 の放射性同位体が、 ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0186】

10

20

30

40

50

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせの存在下で複数の懸垂部分を含むポリマーからマイクロスフェアを形成し、それにより、マイクロスフェア-金属複合体を形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、懸垂部分がホスホン酸であることと、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属がジルコニウムであることと、

マイクロスフェア-金属複合体中の遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属、またはこれらの組み合わせをその酸化物、ポリオキソメタレート、水酸化物、アルコキシド、またはカルボキシレートに変換し、それにより、金属標識マイクロスフェアを形成する工程と、

金属標識マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{32}P であり、それにより、放射性金属標識マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0187】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを、治療部位で第1の放射性同位体と組み合わせる、上記方法および付随の定義に関する。

【0188】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを第2の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体の原子番号が第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない、上記方法および付随の定義に関する。

【0189】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを、治療部位で第2の放射性同位体と組み合わせる、上記方法および付随の定義に関する。

【0190】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを、治療部位で第1の放射性同位体と組み合わせる、上記方法および付随の定義に関する。

【0191】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを第2の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体の原子番号が第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない、上記方法および付随の定義に関する。

【0192】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを、治療部位で第2の放射性同位体と組み合わせる、上記方法および付随の定義に関する。

【0193】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを、カテーテルまたはシリンジを使用して投与する、上記方法および付随の定義に関する。

【0194】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアをカテーテルによって投与する、上記方法および付随の定義に関する。

【0195】

本発明の別の局面は、頭部障害、頸部障害、胸部障害、および腹部障害、骨盤障害、癌、慢性(cronic)血友病性滑膜炎、または関節炎を罹患した哺乳動物の治療方法であって、放射性金属標識マイクロスフェアを投与する工程と、ここで、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、懸垂部分がホスホン酸であることと、遷移金属、ランタニドもしくは13～14族金属がジルコニウムであることと、第1の放射性同位体が、 ^{32}P であることとを含む、方法に関する。

【0196】

10

20

30

40

50

一定の実施形態では、本発明は、ミクロスフェアを、癌、滑膜切除、または関節炎の治療で使用する、上記方法および付随の定義に関する。

【0197】

一定の実施形態では、本発明は、ミクロスフェアを、癌の治療で使用する、上記方法および付随の定義に関する。

【0198】

本発明はまた、放射性ミクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むミクロスフェアを形成する工程と、

ミクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性ミクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

10

【0199】

本発明はまた、放射性ミクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むミクロスフェアを形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビアゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'ジアルキル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサル-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

20

ミクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性ミクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0200】

本発明はまた、放射性ミクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むミクロスフェアを形成する工程と、ここで、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフェン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、

30

ミクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性ミクロスフェアを形成する工程と

を含む、方法に関する。

【0201】

本発明はまた、放射性ミクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むミクロスフェアを形成する工程と、

ミクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{92}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性ミクロスフェアを形成する工程と

40

を含む、方法に関する。

【0202】

本発明はまた、放射性ミクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むミクロスフェアを形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、酸化デンプン、アルギネート、ゲラン、アラビア

50

ゴム、ガラクトン、アラビノガラクトン、キトサン、ヒアルロナン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、カルボキシメチルセルロース、酸化セルロース、アクリレート、メタクリレート、エチレングリコールメタクリレートホスフェート、ビニルホスホネート、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N,N'メチレン-ビス-アクリルアミド、N',N'ジアルル-酒石酸ジアミド、およびグリオキサル-ビス-アクリルアミドからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、ホスフェート、ポリホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、スルホン酸、スルフェート、カルボン酸、カルバミン酸、ヒドロキサム酸、アシルヒドラジド、チオール、アミン、シリケート、アルミネート、チタネート、ジルコネート、ピリジン、イミダゾール、チオフェン、チアゾール、フラン、プリン、ピリミジン、およびヒドロキシキノリンからなる群から選択されることと、

マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{32}P 、 ^{18}F 、 ^{140}La 、 ^{153}Sm 、 ^{165}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{169}Yb 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{103}Pd 、 ^{198}Au 、 ^{92}Ir 、 ^{90}Sr 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0203】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、

マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0204】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択されることと、

マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0205】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、

マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0206】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、架橋ゼラチン、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、およびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、懸垂部分が、独立して、ホスホン酸、ビスホスホン酸、スルホン酸、およびカルボン酸からなる群から選択されることと、

マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が

、 ^{90}Y 、 ^{140}La 、 ^{169}Yb 、 ^{111}In 、または ^{67}Ga であり、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0207】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、懸垂部分がホスホン酸であることと、

マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

10

【0208】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、

マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、または ^{166}Ho であり、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0209】

本発明はまた、放射性マイクロスフェアの調製方法であって、

複数の懸垂部分を含む親水性ポリマーを含むマイクロスフェアを形成する工程と、ここで、親水性ポリマーが、N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミドおよびビニルホスホネートからなる群から選択される1つまたは複数の重合モノマーを含むことと、懸垂部分がホスホン酸であることと、

20

マイクロスフェアを第1の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体が、 ^{90}Y 、 ^{111}In 、または ^{166}Ho であり、それにより、放射性マイクロスフェアを形成する工程とを含む、方法に関する。

【0210】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを、治療部位で第1の放射性同位体と組み合わせる、上記方法および付随の定義に関する。

30

【0211】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを第2の放射性同位体と組み合わせ、ここで、第1の放射性同位体の原子番号が第2の放射性同位体の原子番号と同一ではない、上記方法および付随の定義に関する。

【0212】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを、治療部位で第2の放射性同位体と組み合わせる、上記方法および付随の定義に関する。

【0213】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを、カテーテルまたはシリンジを使用して投与する、上記方法および付随の定義に関する。

40

【0214】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアをカテーテルによって投与する、上記方法および付随の定義に関する。

【0215】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを、癌、滑膜切除、または関節炎の治療で使用する、上記方法および付随の定義に関する。

【0216】

一定の実施形態では、本発明は、マイクロスフェアを、癌の治療で使用する、上記方法および付随の定義に関する。

【実施例】

50

【0217】

本発明を、ここに、一般的に記載し、以下の実施例を参照して、本発明がより容易に理解される。実施例は、本発明の一定の局面および実施形態の例示のみを目的とし、本発明を制限することを意図しない。

【0218】

(実施例1)

0.24 gのソルビタンセスキオレエートの混合物を含む350 mLの鉱物油を、攪拌容器中で60 に加温した。20 gのブタゼラチンを60 で80 mLの予めpH 5.5に調整した50 mM 2-モルホリノエタンスルホネート(MES)緩衝液に溶解することによってゼラチン溶液を調製した。ゼラチン溶液を、加温し、攪拌しているオイルに添加し、混合物を、攪拌しながら4 にゆっくり冷却し、いくらかの界面活性剤を含む冷水に注いだ。混合物を、4 の冷蔵庫一晩置いた。オイルを静かに流し、残存水溶液中のゼラチンマイクロスフェアを、4 の攪拌している容器に入れ、0.6 gのEDCを含む約15 mLの50 mM MES緩衝液(pH 5.5)で処理した。混合物を、4 で一晩攪拌し、最後に、室温の水で数回洗浄した。

10

【0219】

約10 mLのマイクロスフェアを含む水(総体積約20 mL)のを、20 mLの酢酸ジルコニウム溶液(Aldrich製品番号41,380-1、入手時に使用、15重量%Zr溶液)に添加した。ビーズは最初に浮遊性を示していたが、最終的に容器の底に沈んだ。さらに5 mLの酢酸ジルコニウム溶液を添加し、混合物を約15分間静置した。最後の5 mLの酢酸ジルコニウム溶液を添加し、混合物を、約2時間静置した。上清を、マイクロスフェアから静かに流し、マイクロスフェアを、50 mLの水で4回洗浄した。マイクロスフェアに約100 mLの3%アンモニア水を添加し、混合物を、室温で一晩静置した。最後に、マイクロスフェアを、水で4回洗浄した。

20

【0220】

2 mLの水中に静置したマイクロスフェア(総体積6 mL)を、2.5 gの3.09% Na_2HPO_4 水溶液で処理した。混合物を、室温で1時間穏やかに攪拌し、マイクロスフェアから上清を破棄した。マイクロスフェアを、水で5回洗浄し、洗浄水の総体積は約30 mLであった。洗浄物を上清に添加し、 $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ の沈殿(標準的なリン酸塩分析手順)によってリン酸塩を測定した。濾過によって沈殿を単離できなかったが、少量の微粉化した懸濁沈殿物が濾過物中に認められた。これにより、マイクロスフェアは、最初の溶液中のほぼ全部のリン酸塩(約50 mgのリン酸イオン(PO_4 として))を吸収することが証明された。

30

【0221】

(実施例2)

ゼラチンマイクロスフェアを、実施例1と類似の様式で調製し、2 mLのマイクロスフェアを、酢酸ジルコニウム溶液で2回処理した。マイクロスフェアを水で洗浄し、3%アンモニア水で約2時間処理した。マイクロスフェアを、水で数回洗浄した。1 mLのマイクロスフェアを、5.21 gの5.66% Na_2HPO_4 で処理し、1時間穏やかに攪拌した。上清を静かに流し、ビーズを、10 mLの水で5回洗浄した。合わせた上清および洗浄物のリン酸塩分析により、1 mLのマイクロスフェアによって20%のリン酸塩(すなわち、39 mgの PO_4)が吸収されることが示された。

40

【0222】

(実施例3)

懸濁重合法によるヒドロゲルマイクロスフェアの調製

以下に記載の一般的手順にしたがって、ナトリウムアクリレート(NaA)、エチレングリコールメタクリレートホスフェート(EGMP)、ビニルホスホン酸(VPh)、およびN-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド(トリアクリル(trisacryl)、TA)のモノマーを以下の表にしたがって使用してマイクロスフェアを調製した。

50

【 0 2 2 3 】

【 化 2 】

サンプル	モノマー 1	モノマー 2
NaA	NaA, 100.0 g	-
NaA/TA	NaA, 10.8 g	TA, 89.2 g
EGMP	EGMP, 100.0 g	-
EGMP/TA	EGMP, 10.8 g	TA, 89.2 g
VPh(10)/TA	VPh, 10.8 g	TA, 89.2 g
VPh(1)/TA	VPh, 1.1 g	TA, 98.9 g
TA	TA, 100.0 g	-

10

オーバーヘッド攪拌器を備えた4 LのMorton型反応容器に、3.2 Lの鉱物油、2.4 gのソルビタンセスキオレエート、および3.2 mLのN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミンを充填し、溶液を、窒素雰囲気下で60 に加温した。約650 mLの水に100 gのモノマー（以下の表を参照のこと）および8.0 gのN, N'-エチレンビスアクリルアミドを溶解した。単量体溶液中にEGMPまたはVPhを含む調製物について、水酸化ナトリウム水溶液を添加して、pH 6に調整した。水を添加して800 mLに調整し、混合物を60 に加温した。水溶液に1.1 gの過硫酸アンモニウム水溶液15 mLを添加した。混合物を短時間攪拌して均一にし、強く攪拌しながら加温したオイル溶液に添加した。混合物を、強く攪拌しながら窒素雰囲気下で60 に保持した

20

【 0 2 2 4 】

0.75 mL（溶液1）、7.5 mL（溶液2）、または75 mL（溶液3）の酢酸ジルコニウム溶液（Aldrich製製品番号41,380-1）を、750 mLの10%酢酸水溶液に添加することによって酢酸ジルコニウムを調製した。100 mLの各マイクロスフェアサンプルを、100 mLの各酢酸ジルコニウム溶液で3時間処理し、水で4回洗浄し、100 mLの3%アンモニア水で1時間処理し、最後に水で4回および0.9%塩化ナトリウムで4回洗浄した。

30

【 0 2 2 5 】

調製で使用したモノマーの組成および酢酸ジルコニウム溶液によって最終生成物を同定した。最後の-0は、酢酸ジルコニウム溶液で処理されていないマイクロスフェアを示す。例えば、EGMP-0は、100.0 gのEGMPから調製されているが、酢酸ジルコニウムで処理されていないマイクロスフェア組成物を示し、EGMP/TA-3は、10.8 gのEGMP、89.2 gのTAから調製され、酢酸ジルコニウム溶液3で処理されたマイクロスフェア組成物を示す。

【 0 2 2 6 】

(実施例4)

リン酸塩吸収

40

新たに0.9%塩化ナトリウム溶液で洗浄した約3 mLのマイクロスフェアサンプル（実施例3）を、15 mL遠心管に添加し、140 x gで5分間遠心分離した。チューブが最終体積が5.0 mL（マイクロスフェア+上清）で2.0 mLの圧縮されたマイクロスフェアが含まれるように、マイクロスフェアおよび上清を除去した。チューブを震盪することによってマイクロスフェアを再懸濁し、25 µlの0.18% Na₂HPO₄水溶液を添加して、算出濃度が6.0 parts per million (ppm)（すなわち、30 µg）のPO₄²⁻を含む混合物を得た。全てのこのリン酸塩が³²Pから構成されている場合、放射能は約2.9キュリーであろう。チューブを、穏やかに10分間回転し、5分間遠心分離した。リン酸塩分析のために上清のアリコートを取り出した。リンモリブデン

50

酸形成に基づいた標準的光度測定法によってリン酸塩を測定した。結果は、ジルコニウムでのマイクロスフェアの処理濃度が高いほど溶液からのリン酸塩吸収が高くなることを示す。最も高濃度のジルコニウム（実施例 3 の溶液 3）を使用して調製したマイクロスフェアは、本質的に全てのリン酸塩を吸収する。エントリー 15 および 16 は、溶液からリン酸塩を吸収させるためにマイクロスフェアをジルコニウム処理することが必要であることを証明する。

【 0 2 2 7 】

【 化 3 】

エントリー	マイクロスフェアサンプル (実施例 3 から)	残存リン酸 (ppm)
1	NaA-1	4.1
2	NaA-2	0.1
3	NaA-3	<0.1
4	NaA/TA-1	1.0
5	NaA/TA-2	<0.1
6	NaA/TA-3	<0.1
7	EGMP-1	2.0
8	EGMP-2	0.1
9	EGMP-3	<0.1
10	EGMP/TA-1	2.9
11	EGMP/TA-2	0.2
12	EGMP/TA-3	<0.1
13	VPh(1)/TA-3	0.1
14	VPh(10)/TA-3	0.2
15	VPh(10)/TA-0	6.2
16	TA-0	5.7

(実施例 5)

イットリウムイオン、ランタンイオン、およびイッテルビウムイオンの吸収

実施例 3 由来の EGMP および EGMP / TA ミクロスフェアのサンプルを、リン酸塩溶液の代わりに、マイクロスフェアを 25 μ l の 1000 ppm 認証標準金属イオン溶液で処理すること以外は実施例 4 に記載のように処理した。金属イオン濃度は、混合物中で 5.0 ppm と算出された。金属イオンは、イットリウム、ランタン、またはイッテルビウムであった。上清中の残存金属イオン濃度を、色素 Arsenazo - III との複合体形成に基づいた標準的な光度測定法によって分析した。結果を以下の表にまとめた。エントリー 9 および 10 の比較により、結果は、より少量のホスホン酸ビニルを使用して調製したマイクロスフェアの有効な金属イオン吸収にはジルコニウム処理が必要であることを示す。他のマイクロスフェアは、その調製で使用した酢酸ジルコニウム量と無関係に金属イオンを有効に吸収する。

【 0 2 2 8 】

【化4】

エントリー	マイクロスフェアサンプル (実施例3から)	残存金属イオン (ppm)		
		イットリウムイオン	ランタンイオン	イッテルビウムイオン
1	EGMP-0	0.1	0.2	0.3
2	EGMP-1	0.1	0.3	0.3
3	EGMP-2	0.2	0.3	0.3
4	EGMP-3	0.1	0.1	0.2
5	EGMP/TA-0	0.2	0.2	0.3
6	EGMP/TA-1	0.3	0.4	0.3
7	EGMP/TA-2	0.1	0.2	0.2
8	EGMP/TA-3	0.2	0.2	0.2
9	VPh(1)/TA-0	2.0	0.8	0.3
10	VPh(1)/TA-3	0.2	0.4	0.3
11	VPh(10)/TA-0	0.2	0.2	0.3
12	VPh(10)/TA-3	0.1	0.1	0.3

(実施例 6)

ガリウムおよびインジウムイオンの吸収

2 mL の EGMP - 3 ミクロスフェアを含む 0.9% 塩化ナトリウム水溶液のサンプル (混合物の体積は 5 mL) を、250 μ l の 1000 ppm 認証標準カリウム溶液で処理すること以外は、実施例 5 に記載のように調製した。Arsenazo - III 法のガリウム感度が低いので、金属イオン濃度は実施例 5 と比較して高い。混合物中のガリウム濃度は、48 ppm と算出された。上清中のガリウム濃度は、Arsenazo - III 複合体形成法による検出限度よりも低く、ほとんどのガリウムがマイクロスフェアによって吸収されたことを示す。

【0229】

Arsenazo - III 法は、インジウム分析に有用である。8 - ヒドロキシキノリンによる沈殿に基づいた定性的方法を使用した。50 mg の 8 - ヒドロキシキノリンを、20 mL の 10% 酢酸水溶液に溶解し、pH 6.5 になるまで 4 N 水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり添加した。EGMP - 3 ミクロスフェアサンプル (2 mL ミクロスフェアを含む 0.9% 塩化ナトリウム水溶液、総体積 5 mL) を、250 μ l の 1000 ppm 標準インジウム溶液で 15 分間処理した。比較のために、250 μ l の標準インジウム溶液を含む 5 mL の 0.9% 塩化ナトリウム水溶液のブランク溶液を調製した。2 mL のマイクロスフェア懸濁液由来の上清および 2 mL の比較溶液を、それぞれ、個別の 5 mL の 8 - ヒドロキシキノリン溶液に添加した。比較溶液で処理した 8 - ヒドロキシキノリン溶液は、直ちに視覚可能に懸濁する一方で、マイクロスフェア上清で処理したものは懸濁しなかった。この結果は、マイクロスフェアが 48 ppm 溶液からインジウムを少なくとも部分的に吸収することを定性的に示している。

【0230】

(実施例 7)

放射性同位体の吸収

2 mL の静置したマイクロスフェアを含む 0.9% 塩化ナトリウム水溶液 (総体積 5 mL) を、1 mL の既知の放射能 (以下の表を参照のこと) を有する放射性同位体含有溶液で処理した。混合物を、15 分間おだやかに攪拌し、マイクロスフェアを 0.9% 塩化ナトリウム水溶液で数回洗浄した。次いで、マイクロスフェアの最終放射能を測定した。

【0231】

結果は、全てのマイクロスフェア組成物が溶液から放射性金属イオンを有効に吸収することを示す。同位体 Y - 90 および Ho - 166 (放射体) について、マイクロスフェアの放射能は、内部放射線療法のために現在使用されている放射能に匹敵する。In - 111

10

20

30

40

50

(放射体) について、吸収放射能は、カメラによる画像診断法に十分である。したがって、これらの放射性マイクロスフェアは、核医学および画像診断に有用である。

【0232】

結果は、全てのジルコニウム含有マイクロスフェア組成物が治療有効量の放射性リン酸塩を有効に吸収するが、ジルコニウムを欠く組成物では吸収しないことも示す。したがって、患者を放射性リン酸塩で処置することが望ましい場合、ジルコニウム含有組成物が必要である。マイクロスフェアが放射性リン酸塩で標識されない場合、ジルコニウムは必要ない。

【0233】

【化5】

10

マイクロスフェア組成物	放射性同位体	初期溶液放射能 (mCi)	最終マイクロスフェア放射能 (mCi)
EGMP-0	P-32 ホスフェート	100	<10
EGMP/TA-0	P-32 ホスフェート	100	<10
VPh(10)/TA-0	P-32 ホスフェート	100	<10
EGMP-3	P-32 ホスフェート	100	>90
EGMP/TA-3	P-32 ホスフェート	100	>90
VPh(10)/TA-3	P-32 ホスフェート	100	>90
EGMP-0	Y-90 (+3 イオン)	100	>90
EGMP/TA-0	Y-90 (+3 イオン)	100	>90
VPh(10)/TA-0	Y-90 (+3 イオン)	100	>90
EGMP-3	Y-90 (+3 イオン)	100	>90
EGMP/TA-3	Y-90 (+3 イオン)	100	>90
VPh(10)/TA-3	Y-90 (+3 イオン)	100	>90
EGMP-0	In-111 (+3 イオン)	1.0	>0.9
EGMP/TA-0	In-111 (+3 イオン)	1.0	>0.9
VPh(10)/TA-0	In-111 (+3 イオン)	1.0	>0.9
EGMP-3	In-111 (+3 イオン)	1.0	>0.9
EGMP/TA-3	In-111 (+3 イオン)	1.0	>0.9
VPh(10)/TA-3	In-111 (+3 イオン)	1.0	>0.9
EGMP-0	Ho-166 (+3 イオン)	100	>90
EGMP/TA-0	Ho-166 (+3 イオン)	100	>90
VPh(10)/TA-0	Ho-166 (+3 イオン)	100	>90
EGMP-3	Ho-166 (+3 イオン)	100	>90
EGMP/TA-3	Ho-166 (+3 イオン)	100	>90
VPh(10)/TA-3	Ho-166 (+3 イオン)	100	>90

20

30

(実施例8)

放射性同位体混合物の吸収

照射透過の深さが限られており、ほとんどの健康な組織がその悪影響から逃れられるので、線放出同位体 (Y-90 または 32-P など) を含むマイクロスフェアを使用した内部照射療法が有用である。他方では、これは、マイクロスフェアが罹患組織の内部またはごく近くに沈着することも必要である。したがって、マイクロスフェアを患者に送達させた後に正確な線量測定を行い、実際にマイクロスフェアが罹患組織を死滅させるのに十分な様式で沈着するかどうかを決定することが望ましいであろう。致死放射線量が回避された罹患組織部分 (「コールドスポット」) を検出し、再治療を指示することができるであろう。内部照射療法のために現在利用可能なマイクロスフェアは、線のみを放出する Y-90 を含む。したがって、マイクロスフェアを、カメラによって画像化することができず、患者を治療した後に正確に線量測定をすることが不可能である。本実施例は、本発明のマイクロスフェアを線および線放射する放射性同位体で同時に標識することができることを示す。放射体 (放射性リン酸塩または Y-90) は、治療有用量で吸収され、放射体 (

40

50

インジウム - 111) は、カメラによって画像可能な量で吸収される。

【0234】

(実施例9)

P-32およびIn-111

2 mLの静置したVPh(10)/TA-3マイクロスフェアを含む0.9%塩化ナトリウム水溶液(総体積5 mL)を、約100 mCiの放射性リン酸塩を含む1 mLの水溶液で15分間処理した。マイクロスフェアを、0.9%塩化ナトリウム水溶液で数回洗浄する。次いで、マイクロスフェアを、約1 mCiのIn-111(その3+イオンとして)を含む1 mLの水溶液で15分間処理した。マイクロスフェアを、最後に、0.9%塩化ナトリウム水溶液で数回洗浄し、マイクロスフェアの放射能吸収量を測定する。マイクロスフェアの放射能測定は、90%を超える両同位体を吸収することを示す。したがって、マイクロスフェアは、内部放射線療法で有用であり、カメラで画像化することもできる。

10

【0235】

(実施例10)

Y-90およびIn-111

2 mLの静置したVPh(10)/TA-0マイクロスフェアを含む0.9%塩化ナトリウム水溶液(総体積5 mL)を、約100 mCiのY-90(その3+イオンとして)を含む1 mLの水溶液で15分間処理した。マイクロスフェアを、0.9%塩化ナトリウム水溶液で数回洗浄する。次いで、マイクロスフェアを、約1 mCiのIn-111(その3+イオンとして)を含む1 mLの水溶液で15分間処理した。あるいは、マイクロスフェアを、これらの両放射性同位体を含む水溶液で処理することができる。マイクロスフェアを、最後に、0.9%塩化ナトリウム水溶液で数回洗浄し、マイクロスフェアの放射能吸収量を測定する。マイクロスフェアの放射能測定は、90%を超える両同位体を吸収することを示す。したがって、マイクロスフェアは、内部放射線療法で有用であり、カメラで画像化することもできる。VPh(10)/TA-3マイクロスフェアを使用して、類似の結果を得た。

20

【0236】

(実施例11)

ジルコニア含浸ヒドロゲルマイクロスフェアの調製

ジルコニア含浸ヒドロゲルマイクロスフェアを、機械的オーバーヘッド攪拌器および液体の循環によって温度制御するための外部ジャケットを備えた4リットルのガラス製Morton型容器で行う懸濁重合法を使用して生成した。容器に3.2リットルの鉱物油および2.4 mLのソルビタンセスキオレート充填し、内容物を44°Cに加熱した。100 gのトリアクリル、8.0 gのN,N'-メチレンビスアクリルアミド、5.0 mLの市販のコロイド状ジルコニア調製物(Nyacol Zr100/20、入手時に使用)、および10.0 mLの氷酢酸を600 mLの水に添加することによってモノマー混合物水溶液を個別に調製し、水を使用して、混合物の体積を800 mLに調整した。水性混合物に、数mLの2.0 gの水溶性アゾ開始剤(VA-044, Wako Chemicals USA, Richmond, VA, USA)の水溶液を添加した。混合物を、室温で完全に混合し、加熱し、強く攪拌した鉱物油に一度に添加した。2時間後に重合は認められなかった。外部加熱液を、75°Cに加熱し、内容物の温度が65°Cに達した時に、穏やかな発熱反応によって重合が認められた。発熱反応後に外部温度をさらに2時間75°Cに維持し、容器の内容物を、4 Lの水に流した。層の分離後に鉱物油を静かに流した。マイクロスフェアを、水および0.9%塩化ナトリウム水溶液(生理食塩水)で数回洗浄した。約100~300 μmの範囲のマイクロスフェアを、篩によって単離した。

30

40

【0237】

(実施例12)

ジルコニア含浸ヒドロゲルマイクロスフェアへの³²Pの組み込み

ジルコニウムのリン結合特性を使用して、放射性ジルコニアマイクロスフェアを作製した。Schaffer WA et al. Physical and chemical

50

characterization of a porous phosphate-modified zirconia substrate. Journal of Chromatography A Dec 1991; 587(2): 137-147。水およびアルコール中に懸濁したマイクロスフェアを、NaOH(1N)で1分間1回洗浄し、洗浄の間に6000rpmで60秒間の遠心分離を使用して、溶液のpHが7.0に達するまで精製水で7回洗浄した。マイクロスフェアを、1mLの生理食塩水に再懸濁した。スフェアのアリコート除去し、血球計を使用して密度を決定した。プールのスフェア密度は、 1.75×10^6 スフェア/mL溶液であった。100 μ lおよび10 μ lのプール溶液の2つの他のサンプルを遠心分離し、Speed Vacで脱水し、スフェアを秤量した。

10

【0238】

^{32}P 取り込みおよびジルコニアビーズの浸出を、*in vitro*で研究した。2つの異なる濃度のマイクロスフェアおよび2つの異なる濃度の ^{32}P を実験に使用した。100 μ lの2つのアリコート部分および10 μ lの2つのアリコート部分を、マイクロスフェアのこのプール溶液から取り出し、生理食塩水で希釈し、所定量の ^{32}P 溶液(Perkin-Elmer Life Sciences, Boston, MA, USA)を、これらの各マイクロスフェア溶液に添加した。表1を参照のこと。

【0239】

【化6】

20

表1

ジルコニアビーズからの ^{32}P の取り込み

サンプル	^{32}P の体積 (μ l)	スフェア 溶液 の体積 (μ l)	初期 ^{32}P 放射能 (μ Ci)	スフェア の最終 ^{32}P 放射能 (μ Ci)	スフェア 数	スフェア あたりの 放射能 (nCi)
A	100	100	87 \pm 8	10.54	175000	0.060
B	100	10	87 \pm 8	1.49	17500	0.085
C	10	100	11 \pm 1	1.95	175000	0.011
D	10	10	11 \pm 1	0.15	17500	0.009

30

マイクロスフェアを、 ^{32}P 溶液中で40分間インキュベートし、生理食塩水で2回洗浄した。各サンプルについて、振動試験台上にて新鮮な生理食塩水で3回溶出させた(各20分)。サンプルを、6000rpmで60秒間遠心分離し、上清を除去した。次いで、各サンプルを、1mLの生理食塩水で洗浄し、10秒間震盪した。最終溶液を、それぞれ20mLのシンチレーション液を含むバイアル中で処理し、計数した(Tri-Carb, Packard)。100 μ lの ^{32}P 溶液および10 μ lのスフェア溶液(約17500スフェア)を使用してスフェアあたりより高い放射能(0.085nCi/スフェア)が得られた。このサンプルでは、1.1mgのスフェアについての最終 ^{32}P 放射能は、1.49 μ Ciであった(1.35 μ Ci/mg)。

40

参照組み込み

本明細書中で引用した全ての米国特許および米国特許出願は、本明細書中で参考として援用される。

等価物

当業者は、日常的な実験しか用いずに本明細書中に記載の本発明の特定の実施形態の多数の等価物を認識するか確認することができる。このような等価物は、以下の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2005/025645
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K51/12 A61K51/02 A61P35/00 ADD. A61K101/00 A61K103/00 A61K103/10 A61K103/20 A61K103/30 A61K103/32 A61K103/36		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
9 May 2007	16/05/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Palenstein 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2340, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Villard, Anne-Laure 21. 9. 2007	



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/025645

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2004/040972 A (BIOSPHERE MEDICAL [US]) 21 May 2004 (2004-05-21)</p> <p>page 5, lines 9-14 page 6, lines 3-9 page 7, lines 14,15 page 8, lines 5-8</p>	<p>1-7,10, 11, 13-20, 23,26, 29, 33-53, 55,56, 58,61, 63-68, 71, 73-79, 81, 83-88, 90-97, 99,102, 104-110</p>
Y	<p>page 17, line 28 - page 19, line 1</p> <p>example 13 claims</p>	<p>8,9,24, 27,30, 54,57, 59,69, 98,100, 101,103</p>
X	<p>WO 03/094930 A (BIOSPHERE MEDICAL INC [US]) 20 November 2003 (2003-11-20)</p> <p>page 7, lines 9-15 page 13, line 30 - page 15, line 6 page 17, line 6 - page 18, line 3 page 19, line 30 - page 20, line 5 page 23, lines 7-14</p>	<p>1,3-9, 13,14, 20-24, 26,27, 39-59, 63-69, 73-79, 83,87, 88, 90-104, 107-110</p>
Y	<p>page 28, lines 11-19. page 28, line 27 - page 29, line 16</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	<p>8,9,24, 27,30, 54,57, 59,69, 98,100, 101,103</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2005/025645

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 371 365 A1 (XEROX CORP [US]) 17 December 2003 (2003-12-17) paragraphs [0015], [0065], [0066], [0072] examples 3,5	1-3,7,8, 13-15, 33-46, 92,94, 95,98, 99,102, 104-110
X	WO 00/66183 A1 (BOKWANG CO LTD [KR]; LEE KYU HO [KR]; KIM KYUNG CHAE [KR] PHOENIX DISP) 9 November 2000 (2000-11-09) page 2, line 25 - page 3, line 2 page 3, line 14 examples 1,3,4 page 8, lines 5-10 claims	1-3,10, 11, 33-46, 92, 104-110
X	NIJSEN J F W ET AL: "Advances in nuclear oncology: microspheres from internal radionuclide therapy of liver tumors" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 9, 2002, pages 73-82, XP002983145 ISSN: 0929-8673 page 74, column 2, paragraph 3 - last paragraph page 75, column 2, paragraph 2 - page 76, column 1, paragraph 2	1,3,7,8, 13-15, 39-46, 92,94, 95,98, 99,102, 104, 107-110
X	WO 02/34300 A (SIRTEX MEDICAL LTD [AU]; GRAY BRUCE NATHANIEL [AU]) 2 May 2002 (2002-05-02) cited in the application page 4, lines 15-22 page 5, lines 19-26 examples claims	1,3,7,8, 13-15, 39-46, 92,94, 95,98, 99,102, 104, 107-110

-/-

4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/025645

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZIELINSKI F W ET AL: "Synthesis and quality control testing of ³²P labeled ion exchange resin microspheres for radiation therapy of hepatic neoplasms" INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, PERGAMON PRESS LTD. OXFORD, GB, vol. 34, no. 9, 1983, pages 1343-1350, XP009082526 cited in the application abstract page 1344, column 2	1,3,7,8, 13-15, 39-46, 92,94, 95,98, 99,102, 104, 107-110
X	US 2003/120355 A1 (HAFELI URS [US] ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26) paragraphs [0016], [0020] - [0022], [0025], [0026], [0029] examples 1-9,15 claims 8-19	1,3,7,8, 13-15, 39-46, 92,94, 95,98, 99,102, 104, 107-110
A	"PHYSICAL AND CHEMICAL CHARACTERIZATION OF A POROUS PHOSPHATE-MODIFIED ZIRCONIA SUBSTRATE" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 587, no. 2, 20 December 1991 (1991-12-20), pages 137-147, XP000237101 ISSN: 0021-9673 page 138, column 1, paragraph 4	
P,X	WO 2005/035005 A (BIOSPHERE MEDICAL [US]; SCHWARZ ALEXANDER [US]; KROM JAMES A [US]) 21 April 2005 (2005-04-21) page 11, line 13 - page 12, line 24 page 13, line 24 - page 14, line 32 page 19, lines 30-32 page 20, lines 3-11,17-28 page 21, lines 12-33 claims 1-4,7-10,17-23,29-40	1-3,7,8, 10,11, 13-15, 33-46, 92,94, 95,98, 99,102, 104-110
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2005/025645

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/061009 A (UNIV MARYLAND [US]; LINE BRUCE R [US]; VAN ECHO DAVID A [US]; KENNEDY) 7 July 2005 (2005-07-07) page 10, paragraph 25 page 11, paragraph 27 page 12, paragraph 29 page 14, paragraphs 38,39 page 16, paragraph 44	1-4,7,8, 13,14, 16-18, 20, 33-46, 92-96, 98,99, 102, 104-110
T	RAYMOND ET AL: "Production of radioactive particles for endovascular therapeutic interventions" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 27, no. 8, March 2006 (2006-03), pages 1566-1572, XP005193225 ISSN: 0142-9612 the whole document	1-110

6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/025645**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 89 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/025645

7

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004040972	A	21-05-2004	AU 2003285905 A1	07-06-2004
			CA 2507404 A1	21-05-2004
			EP 1578455 A2	28-09-2005
WO 03094930	A	20-11-2003	AU 2003239374 A1	11-11-2003
			US 2003215519 A1	20-11-2003
EP 1371365	A1	17-12-2003	BR 0301253 A	17-08-2004
			DE 60301641 T2	04-05-2006
			JP 2004002410 A	08-01-2004
			US 2003211035 A1	13-11-2003
WO 0066183	A1	09-11-2000	KR 20000072968 A	05-12-2000
			US 6887458 B1	03-05-2005
WO 0234300	A	02-05-2002	AU 1027802 A	06-05-2002
			CA 2426602 A1	02-05-2002
			EP 1333866 A1	13-08-2003
			JP 2004511576 T	15-04-2004
			US 2003007928 A1	09-01-2003
US 2003120355	A1	26-06-2003	NONE	
WO 2005035005	A	21-04-2005	AU 2004279286 A1	21-04-2005
			BR PI0409200 A	28-03-2006
			CA 2520144 A1	21-04-2005
			CN 1798580 A	05-07-2006
			EP 1615671 A1	18-01-2006
			JP 2006522123 T	28-09-2006
			KR 20060057527 A	26-05-2006
			US 2004197264 A1	07-10-2004
			WO 2005061009	A
EP 1635880 A2	22-03-2006			
US 2004258614 A1	23-12-2004			

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 クロム, ジェームス エー.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 8, ベルモント, トローブリッジ ストリート
 4 6

(72) 発明者 シュワルツ, アレキサンダー
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 4 6, ブルックライン, ジョン ストリート 2
 0 ナンバー 3

F ターム(参考) 4C076 AA19 AA31 AA61 AA95 BB12 BB32 CC03 CC27 EE01 EE09
 EE11 EE12 EE13 EE22 EE23 EE26 EE27 EE30 EE31 EE36
 EE38 EE42 EE58 FF01 FF11 GG21
 4C081 AC06 CA02 CA04 CA08 CA09 CA10 CA16 CA18 CA20 CA21
 CA22 CA23 CA25 CA27 CD02 CD03 CD04 CD05 CD06 CD07
 CD08 CE02 EA01
 4C084 AA12 MA24 MA38 MA66 NA14 ZA02 ZA59 ZA66 ZA96 ZB26