



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년04월29일
(11) 등록번호 10-1973830
(24) 등록일자 2019년04월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/12 (2006.01) A61K 51/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7019820
(22) 출원일자(국제) 2012년12월21일
심사청구일자 2017년07월31일
(85) 번역문제출일자 2014년07월16일
(65) 공개번호 10-2014-0105016
(43) 공개일자 2014년08월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/071256
(87) 국제공개번호 WO 2013/096776
국제공개일자 2013년06월27일
(30) 우선권주장
61/578,630 2011년12월21일 미국(US)
61/606,734 2012년03월05일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US07045116 B2
W02009045230 A1

(73) 특허권자
아이소테라퓨틱스 그룹 엘엘씨
미국 77515 텍사스주 앵글턴 사우쓰 벨라스코 1004
(72) 발명자
월슨, 데이빗, 에이.
미국 77566 텍사스주 레이크 잭슨 티로즈 204
프랭크, 알., 키스
미국 77566 텍사스주 레이크 잭슨 팬시 패쓰 213
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 32 항

심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 방사성 조성물 및 그의 치료적 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 동물 또는 인간에서 다양한 질환, 예컨대 암 및 관절염을 치료하는데 사용되는, 방사성 금속의 제약상 허용되는 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

사이먼, 제임

미국 77515 텍사스주 앵글턴 씨알 605 316

크럼프, 드루스, 케이.

미국 77566 텍사스주레이크 잭슨 허클베리 229

명세서

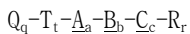
청구범위

청구항 1

방사성 Sn(IV)-117m 염, 또는 Sm-153, Ho-166, Y-90 및 Lu-177로부터 선택된 방사성 금속 염, 또는 이들의 조합물을 (a) 80℃ 초과 온도에서 우레아의 존재 하에 반응시키거나 또는 (b) 실온에서 우레아제를 사용한 효소 촉매작용에 의해 반응시키며, 이때 두 반응 모두 수성-기체 용액 중의 반응이고, 비-방사성 염이 또한 존재할 수도 있고, 상기 용액이 비-방사성 철 또는 가돌리늄 염을 포함할 수 있는 것인 균질 침전 절차에 의해 제조되는 하기 화학식 I의 비-밀봉된 방사성의 제약상 허용되는 조성물

을 포함하는, 바람직하지 않은 조직 덩어리를 제거하기 위한, 연조직 및 골 둘 다에서의 감염 및 암성 종양, 및 관절염을 비롯한, 바람직하지 않은 조직 덩어리의 치료용 조성물:

<화학식 I>



상기 식에서,

Q는 $A_a-B_b-C_c$ 실체(entity)와 다른 물질의 기질이고, 여기서 이러한 기질은 그에 침착되거나 부착된 $A_a-B_b-C_c$ 실체를 갖고, 제약상 허용되는 또는 제약상 허용되도록 코팅될 수 있는 주사가능한 또는 이식가능한 기질이고;

q는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;

T는 비-방사성 수산화철, 산화철, 수산화가돌리늄 또는 산화가돌리늄이고;

t는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;

A는 $J_v M_w^*(OH)_x(CO_3)_y(AN)_z \cdot nH_2O$ 이고, 여기서

J는 히드록시 카르보네이트 화합물을 형성할 수 있는 란탄족 금속 이온이고;

v는 0보다 크거나 같고;

M^* 은 방사성 Sm-153, Ho-166, Y-90 또는 Lu-177, 또는 이들의 혼합물이고, 여기서 그의 각각의 비-방사성 희토류 유형 금속이 존재할 수 있고;

w, x 및 y는 각각 독립적으로 0보다 크고;

AN은 제약상 허용되는 음이온성 모이어티(moiety)이고;

z 및 n은 각각 독립적으로 0보다 크거나 같고;

a는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;

B는 $M_w^*(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O$ 이고, 여기서

M^* 은 방사성 Sm-153, Ho-166, Y-90 또는 Lu-177, 또는 이들의 혼합물이고, 여기서 그의 각각의 비-방사성 희토류 유형 금속이 존재할 수 있고;

w, x 및 y는 각각 독립적으로 0보다 크고;

n은 0보다 크거나 같고;

b는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;

C는 $Sn(L)_u-\{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p$ 이고, 여기서

Sn은 방사성 주석 (IV)-117m이나 또한 비-방사성 주석 동위원소를 함유하고;

L은 Sn(L)_u 가 수화 산화제2주석, 수산화제2주석 또는 옥시수산화제2주석, 또는 이들의 혼합물이도록 수화 산화물, 수산화물 또는 옥시수산화물이고;

u는 0보다 크고;

M은 희토류 유형 금속 또는 그의 혼합물이고, 여기서 M은 Y-90, Sm-153, Ho-166 또는 Lu-177, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 방사성 희토류 유형 금속을 추가로 포함할 수 있고;

w, x 및 y는 각각 독립적으로 0보다 크고;

n은 0보다 크거나 같고;

p는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;

c는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;

R은 A-B-C 를 커버하는, A-B-C 실체와 다른 조성의 물질을 포함하는 코트이고, q가 1인 경우, 또한 코트 기질 Q 및 생성된 코팅 조성물은 주사에 대해 제약상 허용되고;

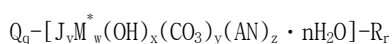
r은 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하되;

단 a, b 및 c 중 하나 및 단 하나는 1이고, 나머지는 0이고; q 또는 t 중 어느 하나가 1인 경우, 다른 하나는 0이고; 각각의 u, v, w, x, y 및 z는 전기적 중성에 이르도록, 분수 값이 포함된 수치를 갖고; n은 0보다 크거나 같고 수화수를 제공한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 I에서 a가 1이고 t, b 및 c가 0이고, 하기 화학식 II에 의해 나타내어지는 조성물:

<화학식 II>



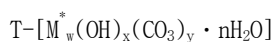
상기 식에서,

Q, J, M^{*}, AN, R, q, v, w, x, y, z, n 및 r은 제1항에서 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 I에서 t 및 b가 1이고 q, a, c 및 r이 각각 0이고, 하기 화학식 III에 의해 나타내어지는 조성물:

<화학식 III>



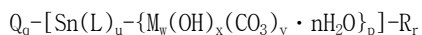
상기 식에서,

T, M^{*}, w, x, y 및 n은 제1항에서 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 I에서 c가 1이고 t, a 및 b가 각각 0이고, 하기 화학식 IV에 의해 나타내어지는 조성물:

<화학식 IV>



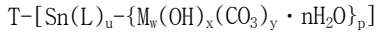
상기 식에서,

Q, Sn, L, M, R, q, u, w, x, y, n, p 및 r은 제1항에서 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 I에서 t 및 c가 1이고 q, a, b 및 r이 0이고, 하기 화학식 V에 의해 나타내어지는 조성물:

<화학식 V>



상기 식에서,

T, Sn, L, M, u, w, x, y, n 및 p는 제1항에서 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 6

제2항에 있어서, 화학식 II의 화합물에서 q, v 및 r이 모두 0인 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서, 화학식 II의 화합물에서 q가 1이고 v 및 r이 둘 다 0인 조성물.

청구항 8

제4항에 있어서, 화학식 IV의 화합물에서 q, r 및 p가 모두 0인 조성물.

청구항 9

제4항에 있어서, 화학식 IV의 화합물에서 q가 1이고 r 및 p가 둘 다 0인 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서, 화학식 V의 화합물에서 p가 0인 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, Q가 알루미늄, 실리카, 티타늄산바륨, 금속 산화물 및 수산화물, 폴리스티렌 라텍스, 히드록시아파타이트, 자기 입자, 폴리스티렌-폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(락트산) 입자, DL-락티드/글리콜리드 공중합체, 스텐트, 션트(shunt), 또는 표면 개질제를 함유하는 이들 입자의 다양한 유도체인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 금속 산화물 및 수산화물이 산화철, 이산화티타늄, 수산화철, 수산화가돌리늄 또는 산화이트륨인 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 자기 입자가 마그네타이트 (Fe_3O_4), 마그헤마이트 (감마 Fe_2O_3) 또는 헤마타이트 (알파 Fe_2O_3)인 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, J의 란탄족 금속 이온이 형광성 가돌리늄, 유로퓸 또는 에르븀인 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, AN이 니트레이트, 클로라이드, 술페이트, 히드로젠 포스페이트, 디히드로젠 포스페이트, 플루오라이드 또는 옥살레이트인 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, R이 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 히드록시아파타이트, 폴리(락트산), DL-락티드/글리콜리드 공중합체, 또는 다양한 유기 또는 무기 중합체 및 유도체인 조성물.

청구항 17

주사에 적합한 제약상 허용되는 액체를 포함하는, 제2항에서 정의된 바와 같은 화학식 II의 조성물의 제약상 허용되는 제제.

청구항 18

제17항에 있어서, 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 현탁 보조제, 보존제, 결정 성장 개질제 또는 완충제를 추가로 포함하는 제제.

청구항 19

주사에 적합한 제약상 허용되는 액체를 포함하는, 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 조성물의 제약상 허용되는 제제.

청구항 20

제19항에 있어서, 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 현탁 보조제, 보존제, 결정 성장 개질제 또는 완충제를 추가로 포함하는 제제.

청구항 21

이식에 적합하고 스텐트 위에 코팅되는, 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 I (여기서 q는 1임)의 조성물의, 바람직하지 않은 조직 덩어리를 제거하기 위한, 연조직 및 골 돌 다에서의 감염 및 암성 종양, 및 관절염을 비롯한, 바람직하지 않은 조직 덩어리의 치료용 제약상 허용되는 제제.

청구항 22

제17항에 있어서, 병든 세포의 바람직하지 않은 조직 덩어리의 절제를 필요로 하는 동물 또는 인간에서 병든 세포의 바람직하지 않은 조직 덩어리를 절제하는데 사용하기 위한 제제이며, 여기서 치료 유효량의 제제가 상기 동물 또는 인간에게 전신 투여 없이 비-강내 바람직하지 않은 조직 덩어리 내로 또는 근처로의 1회 주사 또는 다회 주사에 의해 투여되고, 주사 부위에 남아 있는 주사 용량의 부분이 방사성 동위원소의 두 번의 반감기 후 90% 초과인 제제.

청구항 23

제22항에 있어서, 주사 부위에 남아 있는 주사 용량의 부분이 방사성 동위원소의 두 번의 반감기 후 95% 초과인 제제.

청구항 24

제22항에 있어서, 주사 부위에 남아 있는 주사 용량의 부분이 방사성 동위원소의 두 번의 반감기 후 98% 초과인 제제.

청구항 25

제22항에 있어서, 바람직하지 않은 조직 덩어리가 골, 전립선, 간, 폐, 뇌, 근육, 유방, 자궁경부 및 피부로부터 선택된 암성 조직 덩어리인 제제.

청구항 26

제25항에 있어서, 암성 조직 덩어리가 골에 위치해 있고, 골에 적합한 구멍을 제공할 수 있는 장치를 사용하여 한 구멍 또는 다수의 구멍을 만들어 이로써 바늘 또는 카테터를 상기 구멍을 통해 삽입할 수 있고, 소량 부피의 유체를 전달할 수 있는 장치를 사용하여 용량을 전달하는 것인 제제.

청구항 27

제19항에 있어서, 관절염으로부터의 병든 세포의 바람직하지 않은 조직 덩어리의 절제를 필요로 하는 동물 또는 인간에서 관절염으로부터의 병든 세포의 바람직하지 않은 조직 덩어리를 절제하는데 사용하기 위한 제제이며, 여기서 치료 유효량의 제제가 상기 동물 또는 인간에게 윤활강에서의 병든 세포 내로 또는 근처로의 1회 주사

또는 다회 주사에 의해 투여되고, 주사 부위에 남아 있는 주사 용량의 부분이 방사성 동위원소의 두 번의 반감기 후 90% 초과인 제제.

청구항 28

제27항에 있어서, 주사 부위에 남아 있는 주사 용량의 부분이 방사성 동위원소의 두 번의 반감기 후 95% 초과인 제제.

청구항 29

제27항에 있어서, 주사 부위에 남아 있는 주사 용량의 부분이 방사성 동위원소의 두 번의 반감기 후 98% 초과인 제제.

청구항 30

제13항에 있어서, 병든 세포의 바람직하지 않은 조직 덩어리의 절제를 필요로 하는 동물 또는 인간에서 병든 세포의 바람직하지 않은 조직 덩어리를 절제하는데 사용하기 위한 조성물이며, 여기서 치료 유효량의 제약상 허용되는 액체 중의 조성물이 상기 동물 또는 인간에게 병든 세포 내로 또는 근처로의 1회 주사 또는 다회 주사에 의해 투여되고, 마그네타이트 입자 및 마그헤마이트 입자 중 어느 하나 또는 둘 다 10 내지 50 nm이고, 계내 조성물을 42 내지 46℃의 고열요법 온도를 생성하는 교류 자기장에 노출시키는 것인 조성물.

청구항 31

제22항 또는 제27항에 있어서, 10 nm 내지 50 nm의 마그네타이트 입자 및 마그헤마이트 입자 중 어느 하나 또는 둘 다와 같은 별개의 자기 성분을 제17항 내지 제20항 중 어느 한 항의 제제의 투여와 동시에 또는 직전에 또는 직후에 투여함을 포함하는 조합 요법을 인간 또는 동물에게 투여하며, 이 조합 요법이 계내 자기 성분을 42 내지 46℃의 고열요법 온도를 생성하는 교류 자기장에 노출시키는 것으로 이루어진 것인 제제.

청구항 32

방사성 Sn(IV)-117m 염, 또는 Sm-153, Ho-166, Y-90 및 Lu-177로부터 선택된 방사성 금속 염, 또는 이들의 조합물을 (a) 80℃ 초과 온도에서 우레아의 존재 하에 반응시키거나 또는 (b) 실온에서 우레아제를 사용한 효소 촉매작용에 의해 반응시키며, 이때 두 반응 모두 수성-기체 용액 중의 반응이고, 비-방사성 염이 또한 존재할 수도 있고, 상기 용액이 비-방사성 철 또는 가돌리늄 염을 포함할 수 있는 것인 균질 침전 절차를 포함하는, 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 조성물의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2011년 12월 21일에 출원된 US 일련 번호 61/578,630 및 2012년 3월 5일에 출원된 US 일련 번호 61/606,734를 갖는 두 개의 미국 가출원을 우선권 주장한다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 방사성 조성물을 바람직하지 않은 조직 덩어리의 비-강내 영역 내로 또는 근처로의 위치에 직접 투여함에 의한, 즉 종양내, 골수내 또는 골내 주사를 통한 포유동물 및 인간에서의 다양한 질환의 치유적 치료, 예컨대 상기 바람직하지 않은 조직 덩어리, 예를 들어 골암 또는 연조직 종양의 치료, 또는 윤활강 내로의 주사에 의한 관절염의 치료에 사용되는 방사성 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

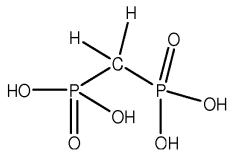
방사성동위원소를 사용한 다양한 질환의 치료는 다년간 포유동물 또는 인간의 삶의 질을 연장하도록 효과적인 치료를 받는 다양한 시도와 연관되어 왔다. 앞서 이러한 목적을 위해 다양한 조성물이 다양한 성공 정도를 가지고 시도되어 왔다. 이러한 시도 중 일부를 하기에서 논의한다.

[0006]

골암

- [0007] 미국 정형외과 학회에 따르면, "120만이 넘는 새로운 암 환자가 매년 [미국에서] 진단되고, 이러한 종양의 약 50 퍼센트가 골격으로 퍼지거나 전이될 수 있다." 따라서 전이성 골암은 미국에서만 500,000명이 넘는 환자가 고통받고 있다. 골은 세 번째로 가장 흔한 전이성 질환 부위이다. 암은, 유방, 폐, 전립선, 갑상선 및 신장을 포함하여 골로 가장 잘 전이된다. 많은 경우에 치료를 더 어렵게 만드는 다수의 골 전이성 부위가 있다. 통증, 병적 골절 및 고칼슘혈증은 골 전이와 관련된 이환율의 주요원이다. 통증은 환자의 70%에서 발견되는 가장 흔한 증상이다.
- [0008] 원발성 골암은 훨씬 덜 만연되어 있지만 (2007년의 경우 미국에서 2,370명의 신환자 및 1,330명의 사망자가 추정됨), 훨씬 더 공격적이다. 이러한 타입의 암은 젊은 환자에서 발생할 가능성이 더 많다.
- [0009] 인간과 반대로, 개에서는 전이성 골암보다 원발성 골암이 더 만연되어 있다. 큰 개에서 자주 원발성 골암이 나타난다.
- [0010] 질환의 공격적 성질 때문에, 인간 및 동물에서의 원발성 골암은 종종 암이 퍼지는 것을 막기 위해 발병된 영역의 절단술에 의해 치료한다. 또한, 이어서 항암화학요법제를 사용하여, 특히 폐로의 전이성 질환의 기회를 줄인다.
- [0011] 골암, 특히 전이성 골암과 관련된 통증은, 종종 마약으로 치료한다. 그러나, 환자는 통증을 조절하기 위해 마약의 양을 증가시킬 필요가 있다. 마약의 유해한 부작용이 환자의 삶의 질의 상당한 감소를 초래한다.
- [0012] 또 다른 치료 방법은 외부 빔 방사선치료 또는 보다 최근에는 골 전이 부위의 정위 방사선요법이다. 그러나, 고 에너지 전자기 방사선을 사용한 최신 치료는 오로지 종양에만 방사선을 전달하지 못한다. 이 치료는 약 1 주일에 걸쳐 용량을 투여해야 하는 필요성을 초래하고 주변 조직에 상당한 손상의 발생 없이 고 용량의 방사선을 종양에 제공하는데 어려움이 있다.
- [0013] 수술중 방사선 치료 (IORT)에 의해 국소 종양 파괴가 가능해 졌지만, 이 절차는 고가이고 수술로 인한 상당한 트라우마와 관련된다.
- [0014] 골 종양을 표적화할 수 있는 능력은 수년간 방사성의약품 분야에서 개발되어 왔다. 골 종양을 표적화할 수 있는 진단 및 치료 둘 다의 방사성의약품은 일반적으로 표적화 모이어티로서 포스폰산 관능기를 사용한다. 예를 들어, 피로포스페이트는 Tc-99m, 감마-방출형 진단 방사성동위원소를 골에 전달하는데 사용되어 왔다. 이 기술은 비스포스포네이트의 높아진 생체내 안정성으로 인해 비스포스포네이트에 의해 대체되었다. 또한, 골 종양의 치료 방사성의약품은 1980년대 및 1990년대에 개발되었다. 이들 중, 일련의 아미노메틸렌-포스폰산 기재 킬레이트는 골 종양을 표적화하는데 유용한 또 다른 종류의 관능기를 제공한다. 따라서 에틸렌디아민테트라메틸렌 포스폰산 (EDTMP)은 Sm, Gd, Ho, 및 Y와 같은 금속을 골에 전달하는데 매우 우수한 킬레이트제인 것으로 나타났다.
- [0015] 둘 다 방사성 금속을 기재로 하는, 두 방사성의약품은, 골 전이의 치료를 위해 미국에서 시판된다. 메타스트론 (Metastron)[®] (지이 헬스케어 리미티드(GE Healthcare Ltd.)의 상표)은 클로라이드 염으로서 주어진 스트론튬-89 (Sr-89)의 주사액이다. 쿼드라메트(Quadramet)[®] (EUSA 파마(Pharma)의 상표)는 사마륨-153 (Sm-153)의 포스폰산 (EDTMP) 킬레이트이다. 이러한 제제 둘 다 정상 골 뿐만 아니라 전이 병변에 집중된다. 이는 방사선 용량을 골수에 제공하여 면역계의 일시적이지만 상당한 억제를 초래한다. 그러한 이유로 항암화학요법제가 환자의 치료의 일부분으로서 계획된 경우 이러한 제제의 사용은 금지된다. 따라서 환자는 원발성 암에 대한 항암 화학 요법을 받길 기다리면서 골 통증으로 고통받을 수도 있다.
- [0016] 이러한 이용가능한 킬레이트를 정맥내 주사한 경우, 주사 용량의 약 50%가 골로 집중된다. 나머지는 신장에 의해 방광으로 효율적으로 내보내지나, 이러한 내보냄 때문에, 많은 치료 용량의 골 추적 방사성의약품을 투여한 경우 이 기관에 대한 독성이 관측되었다. 골 종양의 부위에서의 킬레이트 농도가 정상 골의 킬레이트 농도의 20배 정도임에도 불구하고, 상당한 양의 방사능이 정상 골에 의해 흡수된다. 또한, 단지 소 분율의 방사선 용량만이 종양과 관련된다. 신속한 신장 내보냄 및 정상 골에서의 흡수 때문에, 용량의 단지 약 0.1%만이 종양 부위로 간다. 더 많은 용량의 골 제제의 투여는 골수로의 용량에 의해 제한된다.

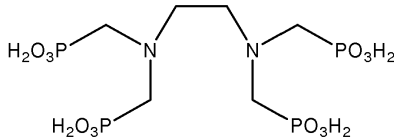
[0017] 비스포스포네이트 킬레이트화제의 예, 메틸렌디포스포산 (MDP)은, 하기 구조로 나타내어진다.



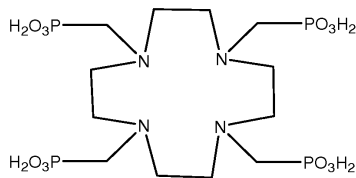
MDP

[0018]

[0019] 2개의 아미노메틸렌포스포산 킬레이트화제, 에틸렌디아민테트라메틸렌포스포산 (EDTMP) 및 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라(메틸렌포스포산) (DOTMP)은, 하기 구조로 나타내어진다.



EDTMP



DOTMP

[0020]

[0021] 지금까지 심지어 조합 치료도 골 종양을 해결하는데 효과적이지 않았다. 따라서 골암의 퍼짐을 막기 위해 사지를 절단하는 것이 여전히 흔한 관행이다. 전이 골암의 경우에, 통증 완화 및 삶의 질의 유지가 종종 종양의 해결과 대조적으로 목표가 된다. 명백히 골암을 치료하는데 더 효과적인 요법에 대한 필요성이 존재한다.

[0022] 제2주석 (Sn(IV)-117m) 킬레이트가 정맥내 주사 또는 주입 후 골격계에서 방사성 용량 일부분의 국소화에 의한 골암의 치료 및 퇴행을 위해 및 골 전이로부터의 통증의 완화를 위해 교시되었다. Sn(IV)-117m은 약 14 일의 반감기를 가지고 127-129 keV 및 152 keV의 특정 에너지의 풍부한 전환 전자를 방출하면서 붕괴된다. 이 전환 전자는 베타 방출 방사성핵종에 비해 골수에 더 적은 용량을 전하면서, 골 종양을 방사능 처리하기에 충분한 범위를 갖는다. Sn(IV)-117m은 또한 이상적인 160 keV 감마 방출을 갖고 종래의 감마 검출기를 사용하여 더 쉽게 검출되고 영상화할 수 있어 동위원소의 생체내 생물 분류를 모니터할 수 있게 한다.

[0023] 스리바스타바(Srivastava) 등 (미국 특허 4,533,541 및 5,853,695)은 정맥내 주사 또는 주입 후 골격계에서 국소화할 수 있는 것으로서 메틸렌디포스포네이트 (MDP), 피로포스페이트 (PYP), 에틸리덴히드록시 디소듐 포스포네이트 (EHDP), 및 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA)의 Sn(IV)-117m 킬레이트를 교시한다.

[0024] 스리바스타바 등 (미국 특허 6,231,832 및 6,503,477)은 정맥내 주사 또는 주입 후 골격계에서 국소화할 수 있는 것으로서 옥살레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말로네이트, 글루코네이트, 및 글루코헵토네이트와 같은 폴리히드록시카복실레이트의 Sn(IV)-117m 킬레이트를 교시한다.

[0025] 스리바스타바 등 (미국 특허 6,004,532)은 정맥내 주사 또는 주입 후 골성 종양의 치료를 위해 그리고 암과 관련된 골 통증의 완화를 위해 DTPA의 Sn(IV)-117m 킬레이트의 사용을 교시한다.

[0026] 앳킨스(Atkins) 등의 문헌 [*J. Nucl. Med.* **36**, 725-729 (1995)], 및 크리슈나무르티(Krishnamurthy) 등의 문헌 [*J. Nucl. Med.* **38**, 230-237 (1997)]에서는, 각각 Sn(IV)-117m DTPA 제제의 정맥내 주사 후 통증 완화를 위해 Sn(IV)-117m DTPA 킬레이트를 사용한 상 (II) 연구에 대해 보고한다.

- [0027] 스리바스타바 등의 문헌 [*Clin. Cancer Res.* **4**, 61-68 (1998)]에서는, 전이 골 통증의 치료를 위한 상 I/II 임상 연구에서의 Sn(IV)-117m DTPA의 사용에 대해 보고한다.
- [0028] 분명히, 골 통증 및 골암을 치료하는데 더 효과적인 요법에 대한 필요성이 여전히 존재한다.
- [0029] 근접요법
- [0030] 방사선의 외부 빔을 치료 부분에 겨냥하는 외부 빔 방사선요법과 달리, 근접요법은 방사선 선원을 치료가 필요한 부분 내부 또는 바로 옆에 두는 방사선요법의 형태이다. 종래의 근접요법은 때때로 밀봉 선원 방사선요법 또는 엔도큐리테라피(endocurietherapy)로 지칭되고 통상적으로 국소 전립선 암 및 두경부 암을 치료하는데 사용된다. 표면 종양은 피부에 근접하게 선원을 뒀으로써 치료할 수 있다. 간질성 근접요법은 방사선 선원이 조직으로 삽입된 것이다. 강내 근접요법은 선원을 기존의 체강에 두는 것을 포함한다. 혈관내 근접요법은 혈관 내부에 선원과 카테터를 둔다.
- [0031] 대부분의 이 경우에 방사성 물질은 금속 케이싱에 밀봉되거나 캡슐화된다. 이 케이싱 때문에, 대부분의 방사선 선원은 방사선이 바깥 케이싱을 침투하여 방사선 용량을 주변 조직에 전달할 수 있도록 전자기 방사선 (즉, X-선 및 감마 광자) 방출 방사성핵종이다. 이러한 캡슐화 없이 방사성동위원소의 투여는 신체의 다른 부분으로의 방사성동위원소의 이동을 초래할 수 있고, 이는 환자에서 부작용을 불러일으킬 수 있다. 용량의 상당부가 이러한 금속 케이싱을 침투하지 못하기 때문에 입자 방출 방사성핵종, 예컨대 베타 (β) 및 알파 (α) 방출제는 이 방법에서 거의 사용하지 않는다. 그러나, 많은 경우에 감마 광자는 원하는 치료 영역을 넘어 침투하는데, 이는 상당한 부작용을 초래한다. 따라서, 방사선을 전달하는 더 특정한 방법이 필요하다.
- [0032] 전립선은 직장 앞에 그리고 방광 바로 아래에 위치한 남성 생식계에 있는 선이다. 이는 약 호두 정도의 크기이고 요도에 의해 둘러싸여 있다. 2007년에 미국 암학회에서는 미국에서 전립선 암으로 인한 218,890명의 신환자 및 27,050명의 사망자를 추정하였다. 치료 옵션으로는 수술, 외부 방사선 요법, 및 근접요법을 포함한다. 많은 경우에 근접요법이 주변 조직에 대한 더 적은 외상으로 인해 바람직한 선택이 된다. 그러나 본 적용을 위해 선택된 방사성동위원소가 감마 (γ) 방출제이기 때문에, 바람직하지 않은 방사선 용량을 주변 조직에 전달하는 문제가 남아 있다.
- [0033] 종래의 근접요법에 사용된 방사선 선원은, 예를 들어 "시드", 와이어에 밀봉되거나, 금속 케이싱에 캡슐화되어 밀봉 방사선 선원으로 지칭된다. 반대로, 비-밀봉 방사선 선원은, 예를 들어 시드, 와이어에 밀봉되거나, 금속 케이싱에 캡슐화되지 않은 것이다. 영구 전립선 근접요법은 60 내지 120 라이스-크기의 방사성 시드를 전립선에 이식하는 것을 포함한다. 한 종류의 방사성 시드는 59.4 일의 반감기를 갖고 30 keV 근방에서 복수의 X-선을 방출하는 I-125에 근거한다. 최근에 더 짧은 반감기 대안이 9.7 일의 반감기를 갖고 약 30 keV의 X-선을 방출하는 Cs-131로 제안되었다. 대안적으로는, 17 일의 반감기를 갖고 약 20 keV의 X-선을 방출하는 Pd-103을 사용한다. 또 다른 옵션은 73.8 일의 반감기를 갖고 468 keV에서 감마선 방출을 갖는 Ir-192이다. Ir-192는 전립선의 다른 부분에 상이한 용량을 제공하도록 사용될 수 있다. 모든 이러한 동위원소는 전립선을 지나 정상 조직으로 침투하는 전자기 방사선을 방출하여 문제, 예컨대 발기불능, 비뇨기 문제, 및 장 문제를 일으킨다. 대부분의 경우 시드가 제 자리에 머무름에도 불구하고, 일부의 환자에서는 보통 요도 또는 방광으로의 시드 이동이 일어난다.
- [0034] 몇몇 경우에, 근접요법은 수술 절차 후 남아 있는 암 세포를 파괴하기 위해 사용된다. 예를 들어, 유방암 환자는 맘모사이트(MammoSite)[®] 방사선 치료 시스템 (홀로직, 인크.(Hologic, Inc.)의 상표)이란 명칭의 기술을 가지고 치료할 수 있다. 이는 종양이 제거되었던 유방의 부분으로 삽입되는 풍선 카테터를 포함한다. 풍선이 팽창되고 방사선이 와이어에 부착된 작은 비드를 통해 전달된다. 유사하게, 절제된 유방 종양을 둘러싼 공간은 I-125의 방사성 용액으로 부풀린 풍선 카테터를 사용하여 치료할 수 있다. 이 기술을 글리아사이트(GliaSite)[®] 방사선 치료 시스템 (예를 들어, 싸이텍 코포레이션(Cytac Corp.)의 상표; 미국 특허 6,315,979)로 불린다. 이 경우에 풍선은 방사능이 전신에 영향을 주는 것을 방지한다. 다시, 사용된 방사성동위원소는 침투 전자기 방사선 (즉, X-선 또는 감마 선)을 방출하는 것들이다.
- [0035] 베타 방출 방사성동위원소는 근접요법으로 분류될 수 있었던 것에서 사용되고 있다. 예를 들어, 간암은 근접요법의 형태로 치료되었다. 선택적 내부 방사선 치료 (SIRT)로 불리는 이 기술은 혈액 공급을 통해 방사성 입자를 종양에 전달한다. 방사성 입자는 카테터를 통해 간동맥, 간문맥, 또는 이들 혈관 중 하나의 분지에 위치한다. 카테터는 종양에 공급하는 혈관의 분지로 인도되어, 이어서 마이크로구체가 투입된다. 방사성 마이크로구체는 종양 및 주변 조직의 모세혈관 층에 트랩핑되는데, 이 방법은 방사선 용량을 종양에 더 표적화한다. 현재

이 접근법을 취한 두 개의 제품이 있는데, 둘 다 Y-90으로 라벨링된 마이크로구체, 테라스피어(TheraSphere)® (엠디에스 노르디온 인크.(MDS Nordion, Inc.)의 상표), 및 SIR-스피어® (SIRTeX® 메디칼(Medical)의 상표)이다. 테라스피어는 주로 종양 말단 소동맥 내에서 트랩핑되도록 $25 \pm 10 \mu\text{m}$ 의 직경을 갖는 유리 마이크로구체이며, 이는 $8-10 \mu\text{m}$ 의 직경을 갖는 것으로 추정된다. SIR-스피어는 직경이 약 $32 \mu\text{m}$ 인 수지-기재 마이크로구체이다. 이들 제품 둘 다에 대한 한 가지 우려는 방사성 마이크로구체의 일부분이 폐와 같은 다른 조직으로 이동하여 바람직하지 않은 부작용을 일으킬 수 있다는 점이다.

[0036] 키토산에 결합된 Ho-166은 또한 암 세포를 치료하는 것으로 제안되어 왔다. 이와 같이 문헌 [*J. Nucl. Med.* **39**(12), 2161-6 (1998 Dec)]에서는 이 화합물을 간동맥을 통해 투여함으로써 간암을 치료하는 방법을 기술한다. 그러나, 방사능의 폐로의 "선티(shunting)"이 다시 문제가 되었다. 또한, 종양으로의 혈액 공급을 결정하고 선택된 혈관에서 입자를 전달하는 것은 다루기 힘든 기술이다.

[0037] 키커(Kyker) 등의 문헌 [*Federation Proc.* **13**, 245-246 (1954)], 레빈(Lewin) 등의 문헌 [*J. Nat. Cancer Inst.* **15**, 131-143 (1954)], 및 앤드류스(Andrews) 등의 문헌 [*International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy*, **10**, 122 (1956)]에서는, 오직 제한된 성공만 가지고 신체에서 계내 방사성 콜로이드를 형성함으로써 암을 치료하려는 시도를 기술한다.

[0038] 고열요법

[0039] 고열요법은 암 세포를 파괴하기 위해 신체 중 표적화 부분의 온도를 올리는 절차이다. 대체로 대략 $42-46^{\circ}\text{C}$ 범위의 온도를 사용한다. 외부 적용된 자기장의 작용에 의해 이러한 온도 범위를 얻는데 산화철 자기 입자가 사용되었다. 자기 산화철 입자가 가져오는 이점은 가열 단계가 종양(들)의 부위에서 국소화될 수 있다는 점이다. 입자의 "가열 포텐셜"은 입자의 크기 및 형태에 크게 좌우되므로 이러한 파라미터를 최적화해야 하는 것으로 보고되었다. 10 내지 50 nm 범위의 입자 크기가 자주 사용된다. 에일린 그리보우스키(Eileen Gribouski) 및 라파엘 제임스(Rafael Jaimes) 문헌 [*The Use of Iron-oxide Nanoparticles for Hyperthermia Cancer Treatment and Simultaneous MRI Monitoring - A major Qualifying Project Submitted to the Faculty Of Worcester Polytechnic Institute, April 30th, 2009*)]에서 효과적인 종양 치료는 자기 산화철 입자를 치료 부위에 직접 주사하는 "자기 색전술 고열요법"을 포함한다고 나타냈다. 입자가 AC 자기장에 노출된 경우, 이들은 에너지를 흡수하여 자기 입자의 영역에서 온도를 높인다. 이 기술은 그의 높은 선택성으로 인해 효과적이다. 고열요법 과정은 다른 암 치료와 함께 투여되어야 하는 것으로 보고되었다 (예를 들어, 문헌 [Pedro Tartaj *et al.*, "The Preparation of Magnetic Nanoparticles for Applications in Biomedicine," *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **36**, R182-R197 (2003)]).

[0040] 관절염

[0041] 류마티스 관절염은 앓고 있는 관절 안쪽에 있는 활막의 만성 염증을 특징으로 하는 만성된 질환이다. 이는 또한 자가면역 질환으로도 분류된다. 다수의 관절이 종종 류마티스 관절염과 연관되어 있다. 심각한 케이스의 류마티스 관절염의 경우 최신 치료 방법은 활막의 제거, 예를 들어, 활막절제술을 포함한다. 수술적 활막절제술은 수술 절차 자체의 위험을 비롯한 많은 제한과 외과가가 종종 막의 전부를 제거할 수 없다는 사실을 갖는다. 남아 있는 병든 조직은 결국 재생될 수 있어, 수술이 완화시킬 예정이었던 동일한 증상을 야기한다.

[0042] 방사선 활막절제술은 방사성 화합물을 병든 윤활막으로 주사함이 수반되는 병든 활막 조직의 방사선-유도 절제술이다. 방사선 활막절제술을 수행하려는 초기 시도는 사용된 방사성 조성물의 불안정성 및 윤활막으로부터 주변 건강한 조직으로의 이러한 화합물의 누출에 의해 방해받았다. 불안정한 방사성핵종-착물의 불안정성은 콜로이드 착물로부터의 방사성핵종의 방출 및 주변 연조직에서의 방사성핵종의 잔류를 초래하였다. 주사 부위로부터 방사성 화합물의 상당한 누출은 정상 조직을 위협한 수준에 또는 방사선에 노출시켰다. 이러한 제한 때문에, 최소의 누출을 가질 새로운 방사성표지 조성물을 구했다.

[0043] 도이치(Deutch) 등 (W09105570 A1)은 알루미늄 마이크로구체, 황 콜로이드, 또는 유리 비드에 부착된 Re-188 또는 Re-186의 사용을 교시하고; 시몬(Simon) 등 (미국 특허 5,300,281)은 사전에 제조된 입자 상에 흡착된 Sm-153, Ho-166, Y-90, 및 Lu-177과 같은 희토류 동위원소의 사용을 교시하고; 데이(Day) 등 (미국 특허 4,889,707)은 베타 방사선 방출 방사성동위원소를 포함한 생분해성 유리 물질의 사용을 교시하고; 브로덱(Brodack) 등 (미국 특허 5,320,824)은 다양한 방사성핵종에 부착된 입자를 교시하고, 또한 히드록시아파타이트의 작은 콜로이드성 입자가 비-콜로이드성 입자로 응집될 수 있고 관절염의 치료에 유용성을 가짐을 교시하고; 브로덱 등 (W09701304 A1)은 치료상 방사성핵종을 포함한 상자성 입자의 사용을 교시한다.

- [0044] 스리바스타바 등 (미국 특허 6,231,832 B1 및 6,503,477 B1)은 류마티스 관절염 및 골관절염을 비롯한 다양한 골/관절 장애로부터 야기된 통증의 치료를 위해 상이한 $\text{Sn}(\text{Sn}^{4+})$ -117m 킬레이트의 사용을 교시한다. 바람직한 킬레이트제로는 폴리히드록시카르복실레이트, 예컨대 옥살레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말로네이트, 글루코네이트 및 글루코헵토네이트를 포함한다.
- [0045] 리베르만(Liberman) 등 (미국 특허 4,906,450)은 수산화제2철 거대응집체(macroaggregate)의 담체에서의 방사성핵종 $\text{Sn}(\text{II})$ -121 수산화물의 사용을 교시한다. $\text{Sn}(\text{IV})$ -117m과 달리, Sn -121은 감마 광자를 갖지 않고 쉽게 검출되지 않으며 종래의 감마 검출기를 사용하여 영상화된다.
- [0046] 미국 특허 4,752,464; 4,849,209 및 3,906,450에서는 방사성핵종이 수산화철 매트릭스 내에 포획된 방사성 콜로이드를 포함한 조성물을 기술한다. 방사성 콜로이드는 방사선 절제술 절차, 예를 들어, 류마티스 관절염의 병든 윤활막의 절제술에 유용하다. 그러나, 방사성 콜로이드의 사용은 주사 부위, 예를 들어, 윤활막으로부터 주변 정상 조직으로의 방사능의 상당한 누출을 여전히 초래하여, 정상 조직을 바람직하지 않은 양의 방사선에 노출시킬 수 있다. 누출에 대해 보상하기 위해, 짧은 반감기를 갖는 방사성 금속, 예컨대 2.3 시간의 반감기를 갖는 디스프로슘-165 (Dy -165)가, 치료상 방사성핵종으로서 사용하기 위해 제안되었다. 그의 짧은 반감기 때문에, 상당한 누출이 일어날 수 있기 전에 대부분의 Dy -165 방사능이 붕괴되어, 이로써 정상 조직에 대한 방사선의 용량을 최소화한다.
- [0047] 그러나, 짧은 반감기를 갖는 방사성 금속의 사용은 두 가지 중요한 방식으로 치료상 방사선 절차의 유용성을 심히 제한한다. 첫 번째로, 짧은 반감기 동위원소로 제조된 방사성 조성물은 먼 위치로 수송하는 동안 붕괴로 인해 상당량의 방사능을 잃는다. 두 번째로, 짧은 반감기를 갖는 방사성 금속을 포함한 조성물의 치료 용량을 달성하기 위해, 다량의 방사성 물질을 사용해야 한다. 결과적으로, 임상의 인원은 다량의 방사성 물질을 취급해야 하고, 이는 이들 인원에게 대한 반복 노출에 관한 안전성 문제를 제기한다.
- [0048] 골관절염은 가장 흔한 유형의 관절염이고 관절 연골의 파괴에 의해 야기된다. 연골의 손실 및 후속적 뼈 위에서의 뼈 마찰은 매우 아프다. 골관절염은 대체로 단일 관절에서 시작된다. 골관절염의 치료는 통증 완화에 초점을 맞춘다. 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 코르티손 및 히알루론산 주사, 마사지, 및 기타 치료가 통증을 조절하려는 시도에서 대체로 사용된다. 윤활막에서의 염증은 골관절염을 가진 개체에서 중요한 요인일 수 있다. 디미트리오스 차초포울로스(Dimitrios Chatzopoulos) 등의 문헌 [*Nuclear Medicine Communications*, 30(6), 472-479 (2009)]에서는 Y -90 활막절제술의 사용이 골관절염 무릎 통증 및 윤활막 염증을 가진 상당수의 환자에게 유익한 치료적 효과를 나타낸다고 보고하고 방사선 활막절제술이 골관절염의 치료를 위한 선택인 것으로 생각한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0049] 상기 논의로부터 명백한 바와 같이, 다양한 질환에서의 바람직하지 않은 세포를 절제하기 위한 더 양호한 기술이 필요하다. 근접요법 및 관절염의 일반적인 분야에서, 비-표적 조직으로의 투여가 거의 없거나 전혀 없이 방사선 용량을 특히 치료 영역에 제공하는 방사성동위원소를 종양 및 관절염 부위로 전달하는 더 효과적인 방법이 필요하다. 분명히, 이러한 개선된 기술은 인간 및 동물에서 상기 다양한 질환을 치료하는데 바람직하다.

과제의 해결 수단

- [0050] **발명의 개요**
- [0051] 본 발명은 하기 화학식 I에 의해 나타내어지는 비-밀봉된 방사성의 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.
- [0052] <화학식 I>
- [0053] $\text{Q}_q\text{-T}_t\text{-A}_a\text{-B}_b\text{-C}_c\text{-R}_r$
- [0054] 상기 식에서,
- [0055] Q는 $\text{A}_a\text{-B}_b\text{-C}_c$ 실체(entity)와 다른 물질의 기질이고, 여기서 이러한 기질은 그에 침착되거나 부착된 $\text{A}_a\text{-B}_b\text{-C}_c$ 실체를 갖고, 제약상 허용되는 또는 제약상 허용되도록 코팅될 수 있는 주사가능한 또는 이식가능한 기질이고;

- [0056] q는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;
- [0057] T는 비-방사성 수산화철, 산화철, 수산화가돌리늄 또는 산화가돌리늄이고;
- [0058] t는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;
- [0059] \underline{A} 는 $J_v M_w^*(OH)_x(CO_3)_y(AN)_z \cdot nH_2O$ 이고, 여기서
- [0060] J는 히드록시 카르보네이트 화합물을 형성할 수 있는 란탄족 금속 이온이고;
- [0061] v는 0보다 크거나 같고;
- [0062] M^* 은 방사성 Sm-153, Ho-166, Y-90 또는 Lu-177, 또는 이들의 혼합물이고, 여기서 그의 각각의 비-방사성 희토류 유형 금속이 대체로 존재하고;
- [0063] w, x 및 y는 각각 독립적으로 0보다 크고;
- [0064] AN은 제약상 허용되는 음이온성 모이어티(moiety)이고;
- [0065] z 및 n은 각각 독립적으로 0보다 크거나 같고;
- [0066] a는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;
- [0067] \underline{B} 는 $M_w^*(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O$ 이고, 여기서
- [0068] M^* 은 방사성 Sm-153, Ho-166, Y-90 또는 Lu-177, 또는 이들의 혼합물이고, 여기서 그의 각각의 비-방사성 희토류 유형 금속이 대체로 존재하고;
- [0069] w, x 및 y는 각각 독립적으로 0보다 크고;
- [0070] n은 0보다 크거나 같고;
- [0071] b는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;
- [0072] \underline{C} 는 $Sn(L)_u - \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p$ 이고, 여기서
- [0073] Sn은 방사성 주석 (IV)-117m이나 또한 비-방사성 주석 동위원소를 함유하고;
- [0074] L은 $Sn(L)_u$ 가 수화 산화제2주석, 수산화제2주석 또는 옥시수산화제2주석, 또는 이들의 혼합물이도록 수화 산화물, 수산화물 또는 옥시수산화물이고;
- [0075] u는 0보다 크고;
- [0076] M은 희토류 유형 금속 또는 그의 혼합물이고, 여기서 M은 Y-90, Sm-153, Ho-166 또는 Lu-177, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 방사성 희토류 유형 금속을 추가로 포함할 수 있고;
- [0077] w, x 및 y는 각각 독립적으로 0보다 크고;
- [0078] n은 0보다 크거나 같고;
- [0079] p는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;
- [0080] c는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;
- [0081] R은 $\underline{A}-\underline{B}-\underline{C}$ 를 커버하는, $\underline{A}-\underline{B}-\underline{C}$ 실체와 다른 조성의 물질을 포함하는 코트이고, q가 1인 경우, 또한 코트 기질 Q 및 생성된 코팅 조성물은 주사에 대해 제약상 허용되고;
- [0082] r은 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;
- [0083] 단 a, b 및 c 중 하나 및 단 하나는 1이고, 나머지는 0이고 (즉 A, B 또는 C 중 하나 및 단 하나가 존재하고); q 또는 t가 1인 경우, 다른 하나는 0이고 (즉 Q 또는 T 중 단 하나가 임의로 존재할 수 있고); 각각의 u, v, w, x, y 및 z는 전기적 중성에 이르도록, 분수 값이 포함된 수치를 갖고; n은 0보다 크거나 같아 임의적인 수화수를 제공한다.

[0084] 화학식 I의 제제화된 제약상 허용되는 조성물은 콜로이드, 현탁액 또는 슬러리일 수 있고, 이는 대체로 이러한 치료를 필요로 하는 동물 또는 인간에게 주사하기 위한, 물 또는 염수에서와 같은 제약상 허용되는 액체로서 제제화된다. 이러한 제제는 또한 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 현탁 보조제, 보존제, 결정 성장 개질제 또는 완충제를 가질 수 있다. 그러나, 조성물이 Q (예를 들어 스텐트)를 갖는 경우, 이는 이식에 유용할 수 있다.

[0085] 본 발명은 화학식 I에 의해 정의된 바와 같은 비-밀봉된 방사성의 제약상 허용되는 조성물, 및 다양한 질환을 위한 치료 방법에서의 그의 용도를 제공한다. 화학식 I의 제제화 방사성 조성물은, 바람직하지 않은 조직의 제거 목적을 위해, 비교적 많은 방사선 용량을 비-밀봉 방사선 선원으로부터 연조직 및 골 돌 다에서의 감염 및 암성 종양, 및 관절염을 비롯한, 병든 세포 부위, 예컨대 상기 바람직하지 않은 조직 덩어리로 전달할 수 있다. 또한 본 발명은 부작용을 최소화하기 위해 비-표적 조직에 대한 방사선 용량의 양을 최소화한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0086] 발명의 상세한 설명

[0087] 본원에서 사용된 용어들은 오직 특정 실시양태를 기술하려는 목적을 위한 것이고 제한하려는 것이 아닌 것으로 이해된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수형 부정관사 ("a", "an"), 및 정관사 ("the")는 내용이 분명히 다르게 나타나 있지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 본 출원에서 사용된 바와 같이 용어사전에서 다음의 용어들은 하기 명시된 바와 같이 정의할 수 있고 이들 용어에 대해, 단수형은 복수형을 포함한다.

[0088] 독자를 돕기 위해 다양한 표제가 존재하지만, 그 언급한 대상의 모든 측면의 독점적 위치는 아니고, 이러한 논의의 위치를 제한하는 것으로 간주해서는 안된다.

[0089] 또한, 특정 미국 특허 및 PCT 공개 출원은 참조로 포함되었다. 그러나, 이러한 특허의 본문은 오직 이러한 본문과 본원에 제시된 다른 진술 사이에서 분쟁이 존재하지 않는 정도로만 참조로 포함된다. 이러한 분쟁이 있는 경우, 그러면 그렇게 참조로 포함된 미국 특허 또는 PCT 출원에서의 임의의 그러한 상충하는 본문은 특허 본 특허에서 그렇게 포함되지 않는다.

[0090] 용어사전

[0091] 코트는 또 다른 물질을 커버하는 한 물질의 층을 의미한다.

[0092] CT는 컴퓨터 단층촬영, 대체로 X-선 컴퓨터 단층촬영을 의미한다.

[0093] hr은 시간을 의미한다.

[0094] 히드록시 카르보네이트 실체는 화학식 IV 및 화학식 V에서 정의된 바와 같은 $M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O$ 를 의미한다.

[0095] 강내는 기존 체강, 예컨대 부비강 또는 복막 안을 의미한다.

[0096] mCi는 밀리퀴리를 의미한다.

[0097] μCi 는 마이크로퀴리를 의미한다.

[0098] μL 는 마이크로리터를 의미한다.

[0099] min은 분을 의미한다.

[0100] MRI는 자기 공명 영상화를 의미한다.

[0101] MURR은 미주리 대학교 리서치 리액터(University of Missouri Research Reactor)를 의미한다.

[0102] 비-강내는 기존 체강, 예컨대 부비강 또는 복막 안이 아닌 것을 의미한다.

[0103] 비-밀봉은, 예를 들어, "시드" 또는 와이어에, 또는 금속 케이싱에 캡슐화되어 있지 않은 선원을 의미한다.

[0104] PET는 양전자 방출 단층촬영을 의미한다.

[0105] 희토류 유형 금속은 Sm, Ho, Lu, 및 Y를 의미한다.

[0106] 방사성 히드록시 카르보네이트는 화학식 I 및 화학식 II에서 A에 의해 정의된 바와 같은 $J_v M_w^*(OH)_x(CO_3)_y(AN)_z \cdot$

nH_2O 실체를 의미한다.

- [0107] 방사성 Sn 실체는 화학식 I, 화학식 IV, 및 화학식 V에서 C에 의해 정의된 바와 같은 $Sn(L)_u - \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p$ 를 의미하고, Sn은 비-방사성 Sn 동위원소를 또한 포함한 방사성 주석(IV)-117m을 의미한다.
- [0108] sec는 초를 의미한다.
- [0109] 기질은 상이한 물질이 침착되거나 부착된 표면을 의미한다.
- [0110] 조성물
- [0111] 본 발명은 하기 화학식 I에 의해 나타내어지는 비-밀봉된 방사성의 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.
- [0112] <화학식 I>
- [0113] $Q_q - T_t - A_a - B_b - C_c - R_r$
- [0114] 상기 식에서,
- [0115] Q는 $A_a - B_b - C_c$ 실체에 비해 다른 물질의 기질이고, 여기서 이러한 기질은 그에 침착되거나 부착된 $A_a - B_b - C_c$ 실체를 갖고; 제약상 허용되거나 제약상 허용되도록 코팅될 수 있는 주사가 가능한 또는 이식가능한 기질이고, Q의 예로는 알루미늄, 실리카, 티타늄산바륨, 금속 산화물 및 수산화물 (예컨대 산화철, 수산화철, 이산화티타늄, 수산화가돌리늄, 및 산화이트륨), 폴리스티렌 라텍스, 히드록시아파타이트 [예를 들어 $Ca_5(PO_4)_3OH$], 및 마그네타이트 (Fe_3O_4), 마그헤마이트 (감마 Fe_2O_3), 및 헤마타이트 (알파 Fe_2O_3)를 포함한 자기 입자, 폴리스티렌-폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(락트산) 입자, DL-락티드/글리콜리드 공중합체, 스텐트, 션트(shunt), 및 $-COOH$, 알킬-OH, 아크릴레이트, SiO_2 , 및 폴리에틸렌글리콜 (PEG)과 같은 표면 개질제를 함유한 입자의 다양한 유도체를 포함하나 이들로 제한되지 않고;
- [0116] T는 비-방사성 철 및/또는 가돌리늄 수산화물 및/또는 산화물이고;
- [0117] A_a 는 $J_v M_w^*(OH)_x(CO_3)_y(AN)_z \cdot nH_2O$ 이고,
- [0118] B_b 는 $M_w^*(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O$ 이고,
- [0119] C_c 는 $Sn(L)_u - \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p$ 이고,
- [0120] R은 $A_a - B_b - C_c$ 를 커버하는, $A_a - B_b - C_c$ 와 다른 조성의 물질을 포함하는 코트이고, q가 1인 경우, 또한 코트 기질 Q 및 생성된 코팅 조성물은 주사에 대해 제약상 허용되고, 이러한 코팅의 예로는 폴리(락트산) 및 DL-락티드/글리콜리드 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 히드록시아파타이트, 및 다양한 유기 또는 무기 중합체 및 유도체를 포함하나 이들로 제한되지 않고;
- [0121] J는 히드록시 카르보네이트 화합물을 형성할 수 있는 란탄족 금속 이온, 예컨대 형광성 가돌리늄, 유토포, 및 에르븀이고;
- [0122] M^* 은 방사성 Sm-153, Ho-166, Y-90 또는 Lu-177, 또는 이들의 혼합물이고, 여기서 그의 각각의 비-방사성 희토류 유형 금속이 대체로 존재하고;
- [0123] M은 희토류 유형 금속 또는 그의 혼합물이고, 여기서 M은 Y-90, Sm-153, Ho-166 또는 Lu-177, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 방사성 희토류 유형 금속을 추가로 포함할 수 있고;
- [0124] AN은 제약상 허용되는 음이온성 모이어티이고, 예로는 니트레이트, 클로라이드, 히드로젠 포스페이트, 디히드로젠 포스페이트, 플루오라이드, 술페이트 및 옥살레이트를 포함하나 이들로 제한되지 않고;
- [0125] Sn은 방사성 주석 (IV)-117m이나 또한 비-방사성 Sn 동위원소를 함유하고;
- [0126] L은 $Sn(L)_u$ 가 수화 산화제2주석, 수산화제2주석 또는 옥시수산화제2주석, 또는 이들의 혼합물이라도 수화 산화물, 수산화물 또는 옥시수산화물이고;

- [0127] q, t, a, b, c, r 및 p는 1 또는 0이고, 여기서 1은 실체가 존재함을 의미하고, 0은 실체가 존재하지 않음을 의미하고;
- [0128] w, x, y 및 u는 0보다 크고;
- [0129] v, z 및 n은 0보다 크거나 같고;
- [0130] 단 a, b 및 c 중 하나 및 단 하나는 1이고, 나머지는 0이고 (즉 A, B 또는 C 중 하나 및 단 하나가 존재해야 하고); q 또는 t가 1인 경우, 다른 하나는 0이고 (즉 Q 또는 T 중 단 하나가 임의로 존재할 수 있고); 각각의 u, v, w, x, y 및 z는 전기적 중성에 이르도록, 분수 값이 포함된 수치를 갖고; n은 0보다 크거나 같아 임의적인 수화수를 제공한다.
- [0131] 본 발명은, 바람직하지 않은 조직의 사멸 목적을 위해 비교적 많은 방사선 용량을 비-밀봉 방사선 선원으로부터 연조직 및 골 돌 다에서의 감염 및 암성 종양, 및 관절염을 비롯한, 병든 세포 부위, 예컨대 상기 바람직하지 않은 조직 덩어리로 전달할 수 있는 화학식 I에 의해 정의된 바와 같은 비-밀봉된 방사성의 제약상 허용되는 조성물, 및 다양한 질환의 치료 방법을 제공한다. 또한 본 발명은 부작용을 최소화하기 위해 비-표적 조직에 대한 방사선 용량의 양을 최소화한다. 이러한 특성은 논의된 기술에 비해 이점을 제공한다.
- [0132] 본 발명의 한 측면은, 히드록시 카르보네이트 화합물 중의 방사성 금속이 이트륨-90, 사마륨-153, 홀뮴-166, 또는 루테튬-177, 또는 이들의 혼합물이고, 각각의 비-방사성 금속 히드록시 카르보네이트가 대체로 존재하는, 하기 화학식 II에 의해 정의된 바와 같은 금속 히드록시 카르보네이트 조성물, 및 그의 유도체 및/또는 변형물을 포함한, 비-밀봉된 방사성의 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.
- [0133] 더욱 특히, 본 발명은 하기 화학식 II에 의해 나타내어지는, a가 1이고 t, b 및 c가 0인 (즉 Q_a-A-R_t) 화학식 I의 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.
- [0134] <화학식 II>
- [0135] $Q_a-[J_vM_w^*(OH)_x(CO_3)_y(AN)_z \cdot nH_2O]-R_t$
- [0136] 상기 식에서,
- [0137] Q, J, M^* , AN, R, q, v, w, x, y, z 및 n은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.
- [0138] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 화학식 III에 의해 정의된 바와 같은 방사성 금속 히드록시 카르보네이트 조성물을 포함한, 비-밀봉된 공침전된 방사성의 제약상 허용되는 응집 조성물을 제공한다.
- [0139] 더욱 특히, 본 발명은 하기 화학식 III에 의해 나타내어지는, t 및 b가 둘 다 1이고 q, a, c 및 r이 모두 0인 (즉 T-B) 화학식 I의 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.
- [0140] <화학식 III>
- [0141] $T-[M_w^*(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O]$
- [0142] 상기 식에서,
- [0143] T, M^* , w, x, y 및 n은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.
- [0144] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 화학식 IV 및 화학식 V에 의해 정의된 바와 같은 Sn(IV)-117m을 포함한, 비-밀봉된 방사성의 제약상 허용되는 조성물, 및 다양한 질환을 치료하기 위한 치료 방법을 제공하며, 여기서 본 방법은 관절염 부위의 치료 및/또는 통증의 완화 목적을 위해 비교적 많은 방사선 용량을 이러한 조성물로부터 상기 관절염 부위에 전달할 수 있다. 또한 본 발명은 부작용을 최소화하기 위해 비-표적 조직에 대한 방사선 용량의 양을 최소화한다.
- [0145] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 화학식 IV에 의해 정의된 바와 같은 방사성 Sn(IV)-117m 조성물을 포함한, 비-밀봉된 방사성의 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.
- [0146] 더욱 특히, 본 발명은 하기 화학식 IV에 의해 나타내어지는, c가 1이고 t, a 및 b가 각각 0인 (즉 Q_c-C-R_t) 화학식 I의 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.

- [0147] <화학식 IV>
- [0148] $Q_q-[Sn(L)_u-(M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O)_p]-R_r$
- [0149] 상기 식에서,
- [0150] Q, Sn, L, M, R, q, u, w, x, y, n, p 및 r은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.
- [0151] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 화학식 V에 의해 정의된 바와 같은 방사성 Sn(IV)-117m 조성물을 포함한, 비-밀봉된 공침전된 방사성의 제약상 허용되는 응집 조성물을 제공한다.
- [0152] 더욱 특히, 본 발명은 하기 화학식 V에 의해 나타내어지는, t 및 c가 둘 다 1이고 q, a, b 및 r이 모두 0인 (즉 T-C) 화학식 I의 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.
- [0153] <화학식 V>
- [0154] $T-[Sn(L)_u-(M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O)_p]$
- [0155] 상기 식에서,
- [0156] T, Sn, L, M, u, w, x, y, n 및 p는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.
- [0157] 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 및 화학식 V의 수성 조성물은 콜로이드, 현탁액 또는 슬러리이고, 이는 대체로 기존 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 현탁 보조제, 보존제, 결정 성장 개질제 또는 완충제를 또한 가질 수 있는 주사를 위한, 제약상 허용되는 액체, 예컨대 물 또는 염수로서 제제화된다. 그러나, 조성물이 Q (예를 들어 스텐트)를 갖는 경우, 이는 이식에 유용할 수 있다.
- [0158] 본 발명의 한 측면은 비-강내 바람직하지 않은 조직 덩어리 또는 관절염의 치유적 치료를 필요로 하는 동물 또는 인간에서 이러한 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 이트륨-90 히드록시 카르보네이트 및/또는 사마륨-153 히드록시 카르보네이트 및/또는 홀뮴-166 히드록시 카르보네이트 및/또는 루테튬-177 히드록시 카르보네이트 입자를 포함하되, 각각의 비-방사성 이트륨 히드록시 카르보네이트 및/또는 사마륨 히드록시 카르보네이트 및/또는 홀뮴 히드록시 카르보네이트 및/또는 루테튬 히드록시 카르보네이트가 대체로 또한 존재하는 화학식 II 및 화학식 III의 조성물을 제공한다. 바람직한 조합은, 제약상 허용되는 수성 매질 중의, 방사성 이트륨-90 히드록시 카르보네이트가 존재하는 비-방사성 이트륨 히드록시 카르보네이트; 방사성 사마륨-153 히드록시 카르보네이트가 존재하는 비-방사성 사마륨 히드록시 카르보네이트; 방사성 홀뮴-166 히드록시 카르보네이트가 존재하는 비-방사성 홀뮴 히드록시 카르보네이트; 방사성 루테튬-177 히드록시 카르보네이트가 존재하는 비-방사성 루테튬 히드록시 카르보네이트; 및 그의 특정 변형물 및 유도체이다.
- [0159] 본 발명의 한 방법은 비-강내 바람직하지 않은 조직 덩어리 (예를 들어 암)의 치료를 필요로 하는 동물 또는 인간에서 비-강내 바람직하지 않은 조직 덩어리 (예를 들어 암) 내로 또는 근처로의 하나 이상의 위치에 투여되는, 치료 유효량의 화학식 II 및 화학식 III의 조성물을 사용한다. 본 발명의 또 다른 방법은 관절염을 치료하기 위해 윤활강 내로 또는 근처로의 하나 이상의 위치에 투여되는, 치료 유효량의 이러한 히드록시 카르보네이트를 사용한다. 둘 중의 한 방법에서 치료는 동물 (예를 들어 BALB/c 마우스 또는 스프래그 돌리 (Sprague Dawley) 래트)의 절개에 의해 얻은 생체국소화(biocalization) 데이터에 의해 결정된 바와 같이 대부분의 용량이 주사 부위에 남아 있게 하고 (방사성동위원소의 두 번의 반감기 후 약 90% 초과 용량이 부위에 남아 있고; 더 바람직하게는 방사성동위원소의 두 번의 반감기 후 약 95% 초과 용량이 부위에 남아 있고; 가장 바람직하게는 방사성동위원소의 두 번의 반감기 후 약 98% 초과 용량이 부위에 남아 있는 것으로 정의됨); 여기서 값은 방사능 붕괴에 대해 보정된다. 비-표적 기관 및 조직에서 방사능의 침착이 치료의 안전성 및 효능에 영향을 줄 수 있음을 인식하는 것이 또한 중요하다. 이상적으로, 마우스에서는, 약 1% 미만이 시체 (반대쪽 대퇴골 포함)에 남아 있고 약 0.2% 미만이 간 및 신장에 남아 있고, 래트에서는, 약 1% 미만이 골격 구조에 남아 있고 약 0.2% 미만이 간 및 신장에 남아 있다. 마우스의 경우 (비-강내 종양에 관한 모델로서 오른쪽 뒷다리의 비복근으로의 주사가 사용됨), 100%의 방사능의 소재를 확인하도록 전체 시체를 비롯한 모든 조직, 및 잡자리를 수거하였다. 래트의 경우 (윤활강으로 직접 주사하였음), 동물의 크기가 전체 시체의 집계를 불가능하게 하였다. 따라서 혈액, 근육, 및 골 (반대쪽 대퇴골)의 샘플을 수거하고 그 조직의 전체 질량을 계산하였다. 조직 질량은 문헌 [Henry H. Donaldson, The Rat: Reference Tables and Data for the Albino Rat and the Norway Rat, (1915)]의 데이터에 맞는 식을 사용하여 래트 체중을 기준으로 계산하였다.
- [0160] 치료-유효 용량의 투여는 원하는 부위로의 조성물의 직접 투여에 의해 이루어진다. 부위로 전달된 방사능은 치

료 방사선 용량을 그 영역에 제공하기에 충분한 시간 동안 투여 부위에 남아 있다. 전신 투여 접근법에 비해, 투여된 방사능의 총량은 매우 적고 치료 영역 밖으로 침출되는 방사성동위원소의 양은 아주 적으며; 이로써 정상 조직에 대해 방사선 용량이 거의 없거나 없음이 실현된다.

[0161] 방사성동위원소 조성물의 투여는 마이크로시린지 또는 소량 부피의 유체를 전달할 수 있는 또 다른 장치, 예컨대 소형 펌프를 통해 이루어질 수 있다. 골 종양을 치료하기 위한 본 발명의 한 실시양태에서는, 구멍을 통해 카테터가 삽입될 수 있는 1개 이상의 구멍을 골에 만들기 위해 미니어처 드릴을 사용하고 용량을 전달하기 위해 소량 부피의 유체를 전달할 수 있는 장치를 사용한다. 다른 실시양태에서는, 용량의 전달을 위해 마이크로시린지를 사용할 수 있다.

[0162] 본 발명의 방사성동위원소는 치료량의 이온화 방사선을 바람직하지 않은 조직 덩어리의 부위에 침착시킬 수 있는 입자-방출 동위원소를 포함한다.

[0163] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 IV 및 화학식 V에 의해 정의된 바와 같은 Sn(IV)-117m 조성물을 포함한, 비-밀봉된 방사성의 제약상 허용되는 조성물, 및 다양한 질환을 치료하기 위한 치료 방법을 제공하며, 여기서 본 방법은 관절염 부위의 치료 및/또는 통증 완화의 목적을 위해 비교적 많은 방사선 용량을 이러한 조성물로부터 상기 관절염 부위로 전달할 수 있다. 포유동물 또는 인간의 치료는 치료 유효량의 화학식 IV 및 화학식 V의 조성물을 사용하여 달성되며, 여기서 조성물은 유허강 내로 또는 근처로 투여된다. 또한 본 발명은 부작용을 최소화하기 위해 비-표적 조직에 대한 방사선 용량의 양을 최소화한다.

[0164] 더욱 특히, 본 발명은 화학식 IV의 제약상 허용되는, 비-밀봉, 방사성 Sn(IV)-117m 조성물 및 화학식 V의 응집 조성물을 포함한다:

[0165] 본 발명의 한 방법은 관절염을 치료하고/하거나 통증을 완화하기 위해 유허강 내로 또는 근처로의 하나 이상의 위치에 투여되는, 치료 유효량의 화학식 IV 및 화학식 V의 이러한 Sn(IV)-117m 조성물을 사용한다. 치료는 (앞서 정의된 바와 같이) 대부분의 용량이 주사 부위에 남아 있게 한다. 치료-유효 용량의 투여는 화학식 IV 및 화학식 V의 조성물의 관절염 부위의 직접 투여에 의해 달성된다. 전달된 방사능은 치료 방사선 용량을 그 영역에 제공하기에 충분한 시간 동안 투여 부위에 남아 있다. 전신 투여 접근법에 비해, 투여된 방사능의 총량은 매우 적고 치료 영역 밖으로 침출되는 방사성동위원소의 양은 아주 적으며; 이로써 정상 조직에 대해 방사선 용량이 거의 없거나 없음이 실현된다.

[0166] 투여 방법

[0167] 구체적으로, 본 발명은 전신 투여 없이, 연조직 및 골 둘 다에서의, 감염 (예를 들어, 골수염) 및 암성 종양, 특히 수술불가능한 암성 종양; 예컨대 골, 전립선, 간, 폐, 뇌, 근육, 유방, 자궁경부 및 피부에서의 암성 종양을 비롯한, 병든 세포, 예컨대 유허강 또는 바람직하지 않은 조직 덩어리로의 치료 유효량의 화학식 II 및 화학식 III의 제약상 허용되는, 비-밀봉 제제화 방사성동위원소 조성물의 직접 전달을 포함한다. 화학식 IV 및 화학식 V의 조성물은 생체내 영상화 능력을 비롯한, Sn-117m의 이상적인 방사화학 특성으로 인해 특히 유허강에 투여된다.

[0168] 본 발명에서 치료되는 암성 종양은 바람직하지 않은 조직 덩어리로의 이러한 직접 투여가 직접 이러한 조직 덩어리로 또는 매우 근처로 이루어지고 임의의 강으로가 아니므로 비-강내 신체 영역에서 일어나는 것으로 여겨진다. 반대로, 활막의 치료는 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 및 화학식 V의 조성물을 사용한 유허강으로의 직접 주사 의해 이루어진다. 인간을 비롯한 동물에게 투여된, 이러한 조성물의 방사능의 양은 효과적으로 원하는 부위로 겨냥되고 오직 목적하는 부위가 치료되는 투여가 이루어지고; 다른 신체 영역을 포함하는 방식에 의해 이루어지지 않는데, 예를 들어 비전신 투여 (예컨대 I.V. 투여)이다. 비-표적, 정상 조직은 단지 매우 소량의 방사성동위원소가 투여되고 대부분의 방사성동위원소 혼합물이 투여 부위에서 고정되기 때문에 노출을 면하게 된다. 따라서 대부분의 동위원소의 방사능 붕괴는 상당량의 방사성동위원소가 붕괴되기 전에 단지 소량의 방사능이 주사 부위 밖으로 침출되면서 주사 부위에서 일어난다. 이는 표적 영역에 높은 방사선 용량을 그리고 비-표적 조직에 매우 적은 용량을 초래한다. 절제가 필요한 병든 세포의 다양한 병태, 특히 관절염, 암성 종양 및 다른 바람직하지 않은 조직 덩어리를 치료하는데 상기 조성물을 사용할 수 있다.

[0169] 본 발명의 화학식 II 및 화학식 III에서 사용되는 방사성동위원소는 입자 방출제, 바람직하게는 베타 (β) 방출제이다. 바람직한 방사성동위원소는 Sm, Ho, Lu, 및 Y를 비롯한 희토류 금속 및 이트륨의 이온이다. Sm, Ho, Lu, 및 Y는 문헌 (예를 들어 미국 특허 3,436,335)에서 "희토류 유형 금속"으로서 지칭되었다. 바람직한 방사성 동위원소로는, Sm-153, Ho-166, Y-90, 및 Lu-177를 포함하는데 이들이 에너지 베타 입자를 또한 방출하는 약

7 일 미만의 비교적 짧은 반감기를 갖는 동위원소이기 때문이며, 이러한 기준은 Y-90 (반감기 = 64 시간), Ho-166 (반감기 = 26.8 시간), Sm-153 (반감기 = 46.7 시간) 및 Lu-177 (반감기 = 6.7 일)을 포함한다. 종종 방사성동위원소가 혼합물로서 그의 비-방사성 담체 동위원소를 포함함이 당업자에 의해 이해된다. Sn-117m (반감기 = 14 일)을 포함한 화학식 IV 및 화학식 V의 조성물은 관절염 부위의 치료에서의 사용에는 제한된다.

[0170] 방법 및 유도체

[0171] 비-방사성 금속, 예컨대 희토류 유형 금속의 히드록시 카르보네이트는 문헌에 보고된 상이한 기술에 의해 제조되었다. 예를 들어, 이. 지크(E. Zych) 등의 문헌 [*J. Alloys and Compounds*, 341, 385 (2002)]에서는 질산루테튬을 중탄산암모늄 및 암모니아 용액으로 처리함으로써 루테튬 히드록시 카르보네이트를 제조하였고; 한편 타린(Tareen) 등의 문헌 [*J. Cryst. Growth*, 50, 527 (1980)]에서는 La, Nd, Sm, Eu, 및 Gd의 히드록시 카르보네이트를 생성하는 절차에서 CO₂ 공급원으로서 옥살산을 사용하였다. 특히 효과적인 한 방법 (우레아를 사용한 균질 침전)은 문헌 [Egon Matijevic (미국 특허 5,015,452)]; [Daniel Sordet and Mufit Akinic, *J. of Colloid and Interface Sci.*, 122(1), 47-59, (1988)]; 및 [Xianpeng Qin, *Materials Research Bulletin*, 46, 170-174 (2011)]에 의해 개시되었고, 모두 희토류 유형 금속의 균일한 히드록시 카르보네이트 입자의 합성에 관한 절차를 기술한다. 예를 들어, 마티예비치(Matijevic) (미국 특허 5,015,452)는 가돌리늄 (Gd), 테르븀 (Tb), 유로퓸 (Eu), 및 사마륨 (Sm)의 히드록시 카르보네이트 입자를 제조하였고 화합물의 형광 방출 스펙트럼을 측정하였다.

[0172] 소량의 유로퓸으로 도핑된 비-방사성 산화이트륨 셸로 코팅된 산화철 입자는 문헌 [Zhi Ya Ma *et al.*, *J. Mater. Chem.*, 19, 4695-4700 (2009)]에 의해 제조되었다. 문헌 [Y.S. Ahn and M.H. Han, "Synthesis of Yttrium Iron Garnet Precursor Particles by Homogeneous Precipitation," *J. of Materials Sci.*, 31 4233-4240 (1996)]에서는 2의 초기 pH를 갖는 질산철, 질산이트륨 및 우레아의 용액을 90°C에서 가열하고 반응시켜 수화된 이트륨 히드록시 카르보네이트·Fe₂O₃ 생성물을 생성하는 균질 침전 방법의 사용을 보고하였다.

[0173] 균질 침전 절차는 물 또는 알콜/물 혼합물과 같은 용매에서 반응물로서 희토류 및 이트륨 염 및 우레아를 사용한다. 문헌에 일반적으로 공지된 기법에 의해 수성 혼합물을 가열하면 우레아의 분해를 초래하여, 암모니아 및 이산화탄소를 계내에서 생성한다. 또 다르게는, 우레아의 분해는 저온, 예컨대 실온에서 우레아제를 사용하여 효소적으로 달성할 수 있고, 문헌 [Unuma *et al.*, "Enzyme-mediated synthesis of ceramic materials," *Journal of the Ceramic Society of Japan*, 119(8), 623-630, 2011]에 잘 기록되어 있다. 생성되는 수산화물 및 탄산염 음이온은 초기 과포화점을 넘어 존재하는 경우 금속 양이온과 침전 핵을 형성할 것이고 음이온은 핵의 성장에 의해 소비된다. 이는 금속 히드록시 카르보네이트 종의 핵생성 및 성장의 분리를 초래하고 균일한 입자의 형성으로 이어진다. 사용된 반응 조건은 형성된 입자의 형태 및 크기를 바꾸도록 유리하게 선택할 수 있다 [예를 들어 서브마이크로미터 (마티예비치 - 미국 특허 5,015,452) 내지 마이크로미터 (M.J. Haron *et al.*, "Preparation of Basic Yttrium Carbonate for Phosphate Removal," *Water Environment Research*, 69, 1047-51, July/Aug 1997)]. 에이컨(Aiken) 등의 문헌 [*J. Am. Ceram. Soc.*, 71 (10) 845-53 (1988)]에서는 이트륨 히드록시 카르보네이트의 일분산 입자 뿐만 아니라 혼합된 이트륨/세륨 생성물을 제조하는데 우레아를 사용하는 균질 침전 방법을 사용하였다. 비-방사성 희토류 및 이트륨 히드록시 카르보네이트 화합물의 제조에 관한 인용된 참고문헌에서의 절차 및 교시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0174] 대부분의 경우에 형성된 비-방사성 금속의 히드록시 카르보네이트는 고온에서 하소에 의해 산화물로 전환되는 중간체이다. 예를 들어, 600°C 초과 온도에서 이트륨 히드록시 카르보네이트 (기본 이트륨 탄산염)을 가열하면 수많은 전자 및 세라믹 용도에서 유용한 Y₂O₃의 형성을 초래한다. 이트륨 히드록시 카르보네이트는 또한 우레아를 사용한 균질 침전 침전 방법에 의해 제조되었고 수성 시스템에서 인산염 제거 (문헌 [M.J. Haron *et al.*, "Preparation of Basic Yttrium Carbonate for Phosphate Removal," *Water Environment Research*, 69, 1047-51, July/Aug 1997])를 위해 그리고 아비산염 및 비산염 제거 (문헌 [Wasay, S.A. *et al.*, "Removal of Arsenite and Arsenate Ions for Aqueous Solution by Basic Yttrium Carbonate," *Water Res. (G.B.)*, 30(5), 1143-1148 (1996)])를 위해 사용되었다.

[0175] 화학식 II 및 화학식 III의 조성물은 그의 히드록시 카르보네이트 화합물로서 방사성 Y-90, Sm-153, Lu-177, 또는 Ho-166, 또는 이들의 혼합물을 포함하고, 여기서 그의 각각의 비-방사성 이트륨, 사마륨, 홀뮴, 또는 루테튬 히드록시 카르보네이트 화합물이 또한 존재할 수도 있다.

[0176] 방사성 입자는 균질 침전 절차에 의해 적절한 금속 염(들) 및 우레아를 사용하여 제조할 수 있고, 여기서 형태,

입자 크기, 및 크기 분포는 생체내 성능을 최적화하도록 사용된 반응 조건에 의해 제어된다. 균질 침전 절차 동안 각각의 비-방사성 Y, Sm, Lu 또는 Ho를 그의 각각의 방사성 금속과 함께 사용하는 것이 특히 바람직하다.

[0177] 이러한 바람직한 방사성 금속의 조합을 사용하여 방사선 용량을 병든 세포에 전달하는데 유용한 조성물을 제조할 수 있다. 예를 들어, Y-90 및 Sm-153 둘 다 균질 침전 방법에서 사용할 수 있다. 상기 입자를 사용하여 방사선 용량을 윤회강 또는 바람직하지 않은 조직 덩어리 (예를 들어 암)에 전달한다.

[0178] 본 발명의 실시양태는 상이한 조성의 물질의 코트를 적용함으로써 방사성 히드록시 카르보네이트 입자를 바꾸는 것이다. 이 방식에서, 방사성 입자의 중요한 특성은 유지되고 한편 다른 특성, 예컨대 침출에 대해 감소한 민감성, 생체적합성 및 생체내 적용에 대한 물리적 및 화학적 완전성은 표면 코트의 성질에 기초하여 최적화할 수 있다. 본 발명의 코팅된 방사성 히드록시 카르보네이트 입자의 표현은 화학식 II (여기서 R은 존재하고 (r은 1임); Q, J, AN은 존재하지 않고 (q, v 및 z는 모두 0임), R, M^{*}, w, x, y 및 n은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음)에 의해 제공된다.

[0179] 본 발명의 또 다른 실시양태는 바람직한 특성을 갖는 기존 기질 [즉 화학식 I에서 Q] 위에 본원에 개시된 방사성 히드록시 카르보네이트 조성물을 침착시키는 것이다.

[0180] 비-방사성 히드록시 카르보네이트, 예컨대 이트륨 히드록시 카르보네이트는, 수많은 이러한 기질에 침착되었고 문헌에 보고되었다. 예를 들어, 미립자 기질은 알루미늄 분말 (Kazuhiro Wataya, 미국 특허 6,080,485); 실리카 입자 (문헌 [Herbert Giesche and Egon Matijevic, "Preparation, Characterization and Sinterability of Well-defined Silica/Yttria powders," *J. Mater. Res.*, 9(2), 436 (1994)]); 티타늄산바륨 입자 (Kazuhiro Wataya, 미국 특허 6,447,910); 산화철 입자 (문헌 [Bar Aiken and Egon Matijevic, "Preparation and Properties of Uniform Coated Inorganic Colloidal Particles IV. Yttrium Basic Carbonate and Yttrium Oxide on Hematite," *Journal of Colloid and Interface Science*, 126(2), 645-649 (1988)]); 및 폴리스티렌 입자 (문헌 [Kawahashi, N., Matijevic, E., "Preparation and Properties of Uniform Colloid Particles V. Yttrium Basic Carbonate on Polystyrene Latex," *J. Colloid Interface Sci.*, 138(2), 534-542 (1990)])를 포함한다. 비-방사성 희토류 유형 금속 히드록시 카르보네이트 화합물로 다양한 표면을 코팅하는 것에 관한 이러한 참고문헌에서의 절차 및 교시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0181] 본 발명의 또 다른 실시양태는 방사성 히드록시 카르보네이트를 기질에 침전시켜 화학식 II에 의해 나타내어지는 조성물을 생성하는데 우레아를 사용한 균질 침전 방법을 사용하는 것이다. 방사성 종을 포함한 조성물은 방사선 용량을 윤회강 또는 바람직하지 않은 조직 덩어리로 전달하는데 유용하다. 초기 기질을 선택함으로써, 특정 파라미터, 예컨대 최종 조성물의 형태, 생분해성, 입자 크기 및 크기 분포를 선택하여 성능을 최적화할 수 있다. 이러한 한 조성물은 화학식 II (여기서 Q는 존재하고 (즉 q는 1임); J, R 및 AN은 존재하지 않고 (v, r 및 z는 모두 0임), Q, M^{*}, w, x, y 및 n은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음)에 의해 나타내어질 수 있다.

[0182] Q로서 사용할 수 있는 적합한 입자는 몇몇 상업적 공급원으로부터 입수가능하다. 예로는, 독일 로스토크-바르네텐데 18119, 프리드리히-바르네비츠-St.4 소재 마이크로모드 파티켈테크놀로지 게엠베하(micromod Partikeltechnologie GmbH) (www.micromod.de)로부터 입수가능한, 나노미터 내지 마이크로미터 크기의 폴리스티렌-폴리메타크릴레이트 공중합체, 실리카, 및 폴리(락트산) 입자를 포함한다. 표면 개질제, 예컨대 -COOH, 알킬-OH, 아크릴레이트, SiO₂, 및 폴리에틸렌글리콜 (PEG)을 포함한 입자의 유도체 또한 마이크로모드로부터 입수가능하다. 예를 들어, 표면 개질된 특정 입자 크기를 가진 폴리스티렌-폴리메타크릴레이트 중합체를 기질 Q로서 사용할 수 있다.

[0183] 후속적으로, 화학식 II (여기서 Q 및 R은 둘 다 존재하고 (즉 q 및 r은 둘 다 1임); v 및 z는 둘 다 0이고; Q, R, M^{*}, w, x, y 및 n은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음)에 의해 나타내어진 바와 같이 코트를 적용할 수 있다.

[0184] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 III (여기서 공침전 응집물은 철 및/또는 가돌리늄 산화물 및/또는 수산화물을 포함하고 M^{*}, w, x, y 및 n은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)에 의해 나타내어진다.

[0185] 비-방사성 수화 산화제2주석, 수산화제2주석 또는 옥시수산화제2주석, 및 이들의 혼합물의 제조는 문헌에 보고되어 있다. 예를 들어 문헌 [Frank Austin Gooch and Claude Frederic Walker in their book Outlines of Inorganic Chemistry] (이 교시내용에 대해 본원에 참조로 포함됨)에서는 특정 시약을 제2주석 염에 첨가함으로

써 α -수산화제2주석 또는 α -주석산을 제조할 수 있다고 나타냈다. 이어서, 수산화나트륨을 적절한 양으로 염화제2주석의 용액에 첨가한 경우, 통상의 α -수산화제2주석, $\text{Sn}(\text{OH})_4$ 을 함유할 수 있으나, α -주석산 (H_2SnO_3)으로 또한 공지된 α -옥시수산화제2주석, $\text{SnO}(\text{OH})_2$ 을 분석시 나타내는 백색 침전물이 형성된다. α -주석산은 또한 탄산나트륨을 적당한 양으로 염화제2주석의 용액에 첨가함으로써 (여기서 이산화탄소가 발생됨) 침전물로서 제조할 수 있다. 또한, 탄산칼슘, 탄산바륨 및 황산나트륨을 염화제2주석에 첨가하여 대기 건조시 α -옥시수산화제2주석의 조성물을 갖는 침전물을 제공할 수 있다. 구치 및 발커(Gooch and Walker) 또한 α -주석산이 β -주석산으로 전환될 수 있음을 보여준다.

- [0186] 우레아 및 제2주석 염을 사용한 균질 침전 방법은 앞서 논의된 수화 산화제2주석, 수산화제2주석, 및 옥시수산화제2주석 화합물을 제조하는데 유리하게 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Ki Chang Song and Yong Kang, *Materials Letters* 42, 283-289 (2000)]에서는 우레아 및 SnCl_4 을 수용액에서 90°C에서 4 시간 동안 가열함으로써 균일한 비-방사성 입자를 좁은 입자 크기 범위로 제조하였다. 용액을 가열하는 동안, 우레아가 가수분해되어 암모니아 및 이산화탄소를 생성한다. 용액의 pH의 점진적인 그리고 일정한 증가는 균일한 입자의 핵생성 및 성장을 초래한다. 그에 반해서, 수성 암모니아의 SnCl_4 의 용액으로의 첨가에 의한 $\text{Sn}(\text{IV})$ 생성물의 제조는 입자 크기 및 형태의 제어를 거의 제공하지 못하는 방법이 되었다.
- [0187] 비-방사성 수화 산화제2주석은 우레아를 사용한 균질 침전 방법을 사용함으로써 TiO_2 위에 코팅되었다 (문헌 [Byung-Kwan Kim and Itaru Yasui, *Journal of Materials Science* 23, 637-642 (1988)]).
- [0188] 비-방사성 수화 산화제2주석, 수산화제2주석, 및 옥시수산화제2주석을 제조하고 입자를 비-방사성 수화 산화제2주석로 코팅하는 것에 관한 상기 인용된 참고문헌에서의 절차 및 교시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함되고 화학식 IV 및 화학식 V의 조성물의 제조에 유용하다.
- [0189] $\text{Sn}(\text{IV})$ -117m 방사성 입자를 포함한 화학식 IV 및 화학식 V의 조성물은 상기 균질 침전 절차에 의해 제조할 수 있다. 물 또는 알콜/물 혼합물과 같은 용매 중의 적절한 금속 염(들) 및 우레아를 문헌에 일반적으로 공지된 기법 (마이크로웨이브 가열 포함)에 의해 가열한다. 형태, 입자 크기, 및 크기 분포를, 생성물 수율 및 생체내 성능을 최적화하도록, 반응물의 초기 pH를 비롯한 사용된 반응 조건에 의해 조절한다. 입자를 사용하여 방사선 용량을 관절염 부위에 전달한다.
- [0190] 화학식 III 및 화학식 V의 조성물은 물과 같은 용매 중의 적절한 금속 염(들) 및 우레아를 문헌에 일반적으로 공지된 기법에 의해 가열하는 균질 침전 방법에 의해 제조할 수 있다. 생성된 조성물은 치료 방사선 용량을 병든 세포, 예컨대 윤활막 또는 바람직하지 않은 조직 덩어리에 전달하는데 효과적이다. 또한 철 또는 가돌리늄을 포함한 이 조성물의 상자성 특성은 진단 목적에 유용하다.
- [0191] 본 발명의 또 다른 실시양태는 상이한 조성의 물질의 코트를 적용함으로써 방사성 Sn 실체 입자를 바꾸는 것이다. 이 방식에서, 방사성 입자의 중요한 특성은 유지되고 한편 다른 특성, 예컨대 침출에 대해 감소한 민감성, 생체적합성 및 생체내 적용에 대한 물리적 및 화학적 완전성은 표면 코트의 성질에 기초하여 최적화할 수 있다. 본 발명의 코팅된 입자의 표현은 화학식 IV (여기서 R은 존재하고 (r은 1임); Q는 존재하지 않고 (q는 0임))에 의해 제공된다. 일반적으로 화학식 IV의 이러한 조성물은 r이 1이고; q가 0이고; R, L, M, u, w, x, y, p 및 n이 화학식 IV에 대해 정의된 바와 같은 조성물이다. 따라서 방사성 Sn 실체는 존재하고, 코트는 존재하고, 히드록시 카르보네이트 실체는 임의로 존재한다 (p는 1 또는 0임).
- [0192] 본 발명의 또 다른 실시양태는 바람직한 특성을 갖는 기존 기질 [즉 화학식 IV에서 Q] 위에 본원에 개시된 방사성 Sn 실체 (q는 1이고, p는 1 또는 0이고, r은 0임)를 침착시키는 것이다.
- [0193] 본 발명의 또 다른 실시양태는 방사성 Sn 실체를 기질 위에 침전시켜 화학식 IV에 의해 나타내어지는 조성물을 생성하는데 우레아를 사용한 균질 침전 방법을 사용하는 것이다. 방사성 종을 포함한 제제는 방사선 용량을 관절염 부위에 전달하는데 유용하다. 초기 기질을 선택함으로써, 특정 파라미터, 예컨대 최종 조성물의 생분해성, 형태, 입자 크기 및 크기 분포를 선택하여 성능을 최적화할 수 있다. 조성물은 화학식 IV (여기서 Q는 존재하고 (q는 1임); R은 존재하지 않고 (r은 0임), p는 1 또는 0이고, Q, L, M, u, w, x, y 및 n은 화학식 I에서와 같이 정의됨)에 의해 나타내어질 수 있다.
- [0194] 본 발명의 또 다른 실시양태는 화학식 IV (여기서 Q는 존재하지 않고 (q는 0임); R은 존재하지 않고 (r은 0임); p는 1 또는 0이고; Sn, L 및 u는 화학식 I에서 정의된 바와 같음)에 의해 나타내어진다. 이 방사성 Sn 실체를

포함한 제제는 방사선 용량을 관절염 부위에 전달하는데 유용하다.

- [0195] 본 발명의 추가 측면은 화학식 V로 나타내어진 바와 같은 공침전 응집 조성물을 제공한다. 한 표현은 T가 철 및/또는 가돌리늄 산화물 및/또는 수산화물이고; p가 1 또는 0이고; Sn, L, M, u, w, w, y 및 n이 화학식 I에서 정의된 바와 같은 것이다. 이 방사성 Sn 실체를 포함한 제제는 방사선 용량을 관절염 부위에 전달하는데 유용하다.
- [0196] 제제
- [0197] 화학식 II 또는 화학식 IV (여기서 Q는 존재함)의 방사성 종을 포함한 특정 조성물은 방사선 용량을 유효장 [화학식 II 또는 화학식 IV] 또는 바람직하지 않은 조직 덩어리 [화학식 II]에 전달하는데 유용한데, 특정 특성이 요구되는 경우 (예를 들어 생분해성, 자성, 또는 특정 크기), 바람직한 특성을 갖는 선택된 기질을 갖는 것이 유리하기 때문이다.
- [0198] 본 발명의 추가 실시양태는 기질 (Q)로서 자성인 산화철 입자의 사용을 포함한다. 바람직한 자기 산화철 입자로는 마그네타이트 (Fe_3O_4), 또는 그의 산화된 형태 마그헤마이트 (감마 Fe_2O_3), 및 헤마타이트 (알파 Fe_2O_3)을 포함하고 마그헤마이트 및 마그네타이트가 보통 가장 바람직하다. 산화철 입자를 생체내 적용을 위해 사용하는 경우 낮은 독성 프로파일을 제공하도록 보호층 또는 코트를 추가하는 것이 중요하다. 방사성 히드록시 카르보네이트를 산화철 입자 위에 침착시키면 관절염 또는 바람직하지 않은 조직 (예를 들어 암)의 효과적인 치료를 제공할 뿐만 아니라 맨 자기 산화철 입자의 독성 성질로부터 보호하는 차단제로서 역할을 한다. 방사성 히드록시 카르보네이트의 침착은 균질 침전 방법을 사용하여 달성할 수 있다. 이러한 한 조성물은 화학식 II (여기서 Q는 자기 산화철 입자이고 q는 1이고; J, R 및 AN은 존재하지 않음 (v, r 및 z는 모두 0임))에 의해 나타내어질 수 있다. 또 다른 이러한 조성물은 화학식 IV (여기서 Q는 자기 산화철 입자이고 q는 1이고; p는 1 또는 0이고; R은 존재하지 않음 (r은 0임))에 의해 나타내어질 수 있다.
- [0199] 방사성 입자의 자기 특성을 이용하여, 가해진 외부 자기장을 제어함에 의해, 입자를 유효막 또는 목표로 하는 바람직하지 않은 조직 덩어리, 예컨대 암 부위에 고정시킴으로써 조성물의 국소화를 개선시킬 수 있다. 입자 크기 및 고도의 자화는 펄스 성능을 위해 최적화한다. 자기 산화철 입자를 사용하는 추가 이점은 활성 자기 입자를 초기 제조를 위해 사용되었던 반응 혼합물로부터 쉽게 분리하고 정제할 수 있다는 점이다. 필요한 경우, 추가 성분, 예컨대 실리카를 자기 입자에 포함시킬 수 있고, Q로서 방사성 히드록시 카르보네이트를 그 위에 침착시킨 화학식 II (여기서 J, AN 및 R은 존재하지 않고 (v, z 및 r은 모두 0임))에 의해, 또는 Q로서 방사성 Sn 실체를 그 위에 침착시킨 화학식 IV (여기서 p는 1 또는 0이고 R은 존재하지 않음 (r은 0임))에 의해 나타내어질 수 있다.
- [0200] 자기 산화철 유도 방사성 종을 포함한 조성물은 방사선 용량을 유효막 또는 바람직하지 않은 조직 덩어리에 전달하는데 유용하다.
- [0201] 방사성 금속 히드록시 카르보네이트를 사용한 개질에 유용한 자기 산화철 입자는 문헌에 기술된 방법에 의해 제조할 수 있다. 비제한적인 예는 다음 문헌을 포함한다:
- [0202] (1) R.C. Plaza *et al.*, *J. of Colloid and Interface Sci.*, 194, 398-407 (1977);
- [0203] (2) Bar Aiken and Egon Matijevic; *Journal of Colloid and Interface Science*, 126(2) (1988);
- [0204] (3) Zhi Ya Ma *et al.*, *J. Mat. Chem.*, 19, 4695-4700 (2009);
- [0205] (4) Pedro Tartaj, *J. Phys. D: Applied Phys.*, 36, R182-R197 (2003)
- [0206] 또한, 적합한 자기 산화철 입자의 수많은 상업적 공급원이 이용가능하고 본 발명에서 기질 (Q)로서 사용될 수 있다. 비제한적인 예는 다음을 포함한다:
- [0207] (1) 독일 18119 로스토크-바르네빈데 프리드리히-바르네비츠-St.4 소재 마이크로모드 파티켈테크놀로지 게엠베하 (www.micromod.de)로부터 입수가능한 자기 입자. 추가 표면 화학물질로 개질되었던 산화철 입자 뿐만 아니라 표면 개질이 없는 산화철 입자도 이용가능하다. 예로는 말단 Si-OH-결합을 갖는 마그네타이트의 존재 하에 오르토구산염의 가수분해에 의해 제조된 자기 실리카 입자; "클러스터-타입" 자기 실리카 입자; 자기 형광 실리카 입자; 및 실리카-강화 자기 텍스트란 입자를 포함한다.
- [0208] (2) 독일 12103 베를린 에레스부르크스트라쎄 22-23 소재 케미셀 게엠베하(chemicell GmbH) (www.chemicell.com)로부터 입수가능한 자기 입자. 예로는 고 다공성 또는 비-다공성 실리카 표면을 갖는 자기

실리카 비드인 SiMAG 입자; 각각 양이온 및 음이온 전하를 갖는 자기 나노입자인 플루이드MAG-UC/C 및 플루이드MAG-UC/A를 포함한다. 약 2 마이크로미터의 직경을 갖는 히드록시아파타이트 코팅된 자기 입자 또한 이용가능하다.

- [0209] (3) 미국 94159-0128 캘리포니아주 샌프란시스코 퍼.오. 박스 591028 소재 나노갭 서브나노미터파티클즈 (Nanogap Subnmparticles) (<http://nanogap.es/usa>)로부터 입수가 가능한 고열요법 용도에 유용한 실리카로 코팅된 나노크기 마그네타이트 입자.
- [0210] (4) 자기 산화철 (Fe_3O_4) 나노결정, 및 실리카, 폴리에틸렌이민, 폴리에틸렌글리콜, 폴리디알릴디메틸암모늄 클로라이드, 올레산, 텍스트란, 카르복실산, 및 카르복실산과 폴리에틸렌글리콜을 비롯한 관능성 화합물질로 코팅된 나노결정은, 캐나다 ON L5N 6X1 미시사가 리스가 드라이브 6382 소재 엠 케이 임팩스 코퍼레이션(M K Impex Corp.) 엠케이나노(MKnano) 부서로부터 입수가가능하다.
- [0211] 본 발명의 실시양태는 추가 란탄족 금속 이온을 방사성 히드록시 카르보네이트 실체로 도입하는 것이다. 이러한 한 조성물은 화학식 II (여기서 J는 추가 란탄족 금속 이온이고 (즉 v 는 0보다 큼); Q, R 및 AN은 존재하지 않고 (즉 q , r 및 z 는 모두 0임), J, M^* , w , x , y 및 n 은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음)에 의해 나타내어질 수 있다.
- [0212] 란탄족 기체 입자는 생물학적 시스템에서 발광 마커로서 사용되었던 것과 같은 고 방출 특성과 형광 특성을 갖는 화합물 부류를 나타낸다. 형광 란탄족 금속은 우레아 및 방사성 금속 염과 란탄족 금속 염을 이용한 균질 침전 방법을 사용하여 방사성 히드록시 카르보네이트 입자로 포함시킬 수 있다. 특정 화합물은 화학식 II (여기서 J는 형광 란탄족, 예컨대 가돌리늄, 유로퓸 또는 에르븀임)에 의해 나타내어질 수 있다. 화합물은 또한 필요한 경우, 추가 코팅, R (즉 r 이 1임)을 가질 수 있고; Q 및 AN은 존재하지 않는다 (즉 q 및 z 는 0임).
- [0213] 추가 란탄족 금속 이온, J (즉 v 는 0 초과임) (여기서 예를 들어 J는 형광 란탄족을 나타냄)를 포함한 방사성 히드록시 카르보네이트 실체는, 기질 Q (예를 들어 자기 입자) 위에 침착시킬 수 있다. 화합물은 화학식 II (여기서 q 는 1이고 Q는 자기 산화철 입자이고; R 및 AN은 존재하지 않음 (즉 r 및 z 는 둘 다 0임))에 의해 나타내어질 수 있다.
- [0214] 필요한 경우, 추가 코트 R (즉 r 은 1임)을 포함시킬 수 있고 자기 철 입자는 표면 개질제를 가질 수 있다. 조성물은 치료 방사선 용량을 유효하거나 또는 바람직하지 않은 조직 덩어리에 전달하도록 자기장에 의해 유리하게 제어될 수 있는 생물학적 발광 마커로서 작용할 수 있다.
- [0215] 본 발명의 실시양태는 기질 Q 및 코트 R 존재 없이 추가 제약상 허용되는 음이온성 모이어티 AN을 방사성 히드록시 카르보네이트 실체로 포함시키는 것이다. 이 조성물은 화학식 II (여기서 z 는 0보다 크고; q 및 r 은 둘 다 0이고 AN, M^* , w , x , y 및 n 은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음)에 의해 나타내어진다.
- [0216] AN은 제약상 허용되는 음이온성 모이어티이고, 예로는 니트레이트, 클로라이드, 히드로젠 포스페이트, 디히드로젠 포스페이트, 플루오라이드, 술페이트 및 옥살레이트를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 필요한 경우, 화합물은 앞서 기술한 바와 같이 코트 R 및/또는 기질 Q를 가질 수 있다.
- [0217] 본 발명의 또 다른 실시양태는, 이후에 종양-표적화 중, 예컨대 모노클로날 항체, 단백질, 또는 소분자로의 부착에 사용될 수 있는 문헌에 공지된 관능기 [예를 들어 (3-아미노프로필)트리메톡시실란을 사용하여 관능화에 의해 생성된 NH_2 기]로 화학식 II (여기서 r 은 0임)의 방사성 히드록시 카르보네이트 실체 또는 화학식 IV (여기서 r 은 0임)의 방사성 Sn 실체의 표면을 개질시키는 것이다. 상기 화합물은 치료 유효 용량의 방사선을 암성 부위에 전달하는데 유용하다.
- [0218] 본 발명의 추가 실시양태는 치료 양식의 치료 유효 성분으로서, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 및 화학식 V의 조성물 및 그의 특정 유도체 및 변형물을 제1 성분으로서 포함하고, 보호 코팅으로 코팅된 나노-크기 산화철 입자, 바람직하게는 자기 마그네타이트 및 마그헤마이트 [약 10 내지 약 50 나노미터 (nm)]를 제2 성분으로서 포함하는, 유효하거나 또는 바람직하지 않은 조직 덩어리의 절제에 유용한 조성물이다. 이 조성물은 제1 성분 방사성 입자의 투여와 동시에 또는 직전에 또는 직후에 (여기서 간단히 약 1 초 내지 약 30 분을 의미함), 병든 세포 (예를 들어 병든 유효막) 부위 또는 바람직하지 않은 조직 덩어리 (예를 들어 종양) 내에 또는 그 근처에 직접 주사한다. 산화철 입자의 자기 특성은 입자가 외부 자극, 예컨대 교류 (AC) 자기장에 노출된 경우 종양을 약화시키고/시키거나 죽이는 온도 (약 42-46°C) (고열요법 조건)를 만들어 내는데

사용되고, 한편 존재하는 방사성 금속은 치료 용량을 종양에 전달한다. 두 성분 모두 자기 산화철 입자로 이루어질 수 있다. 일부 경우에, 약 10 nm 내지 약 50 nm의 나노-크기 산화철 입자는 화학식 II 또는 화학식 IV에서 Q일 수 있고, 필요한 경우, 임의의 코팅 R을 사용하여, 두 목표 (고열요법 치료 및 치료 방사선 용량의 전달)를 달성할 수 있다.

[0219] 제제 및 사용 방법

[0220] 일단 형성된 경우, 화학식 I의 방사성 입자 및 그의 특정 유도체 및 변형물은 치료상 허용되는 용량으로 그리고 제약상 허용되는 액체, 예컨대 물 또는 염수 중에 투여될 수 있다. 화학식 II 및 화학식 III의 다양한 조성물은 치료 유효 용량의 적합한 제약상 허용되는 조성물을 주사에 의해 절제를 필요로 하는 병든 세포 (예를 들어 바람직하지 않은 조직 덩어리 또는 윤활막) 내로 또는 근처로 투여함으로써 이러한 병든 세포를 갖는 동물 또는 인간을 치료하는데 유용하다. 이러한 병든 세포는 다양한 질환 (예를 들어 암), 관절염 또는 감염 (예를 들어 골수염)에 의해 야기될 수 있다. 화학식 IV 및 화학식 V의 다양한 조성물은 치료 유효 용량의 적합한 제약상 허용되는 조성물을 주사에 의해 윤활강 내로 또는 근처로 투여함으로써 관절염 부위를 갖는 동물 또는 인간을 치료하는데 유용하다.

[0221] 제제화 조성물은 현탁액, 슬러리 또는 콜로이드일 수 있으나, 이들로 제한되지 않는다. 임의로, 다른 공지된 통상의 제약상 허용되는 구성성분, 예컨대 당업자에게 널리 공지된 부형제, 현탁 보조제, 보존제, pH 조절용 완충제, 결정 성장 개질제 등이 조성물에 존재할 수 있다.

[0222] 본 발명의 또 다른 측면에서, 불용성 입자를 포함한 조성물은 초기 반응 혼합물로부터 (예를 들어 여과, 원심분리, 또는 경사분리에 의해) 분리하고 치료-유효 용량의 불용성 입자를 제약상 허용되는 액체 중에 병든 세포 내로 또는 근처로 투여한다.

[0223] 제제화 조성물의 전달은 치료되어야 하는 바람직하지 않은 조직 덩어리 내에 또는 근처에 놓일 수 있는 카테터의 근부 말단으로 흐름을 제공하도록 마이크로리터 부피를 정확히 전달할 수 있는 마이크로시린지 또는 펌프 (예를 들어 발코 인스트루먼트 캄파니, 인크.(Valco Instrument Company, Inc.) 모델 CP-DSM)를 사용하여 수행할 수 있다. 흐름은 연속적일 수도 있고 또는 방사성동위원소에 의한 바람직하지 않은 조직 덩어리의 완전한 침투를 개선하도록 펄스형일 수도 있다.

[0224] 치료-유효 용량의 방사성동위원소는 상이한 동위원소에 대해 그리고 상이한 표시에 대해 상이한 양의 활성을 요구할 것이지만 조직에 전달되는 방사선 용량에 의해 기술될 수 있다.

[0225] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 II 또는 화학식 III의 조성물은 미니어처 펌프 또는 시린지를 사용하여 골 종양에 전달될 수 있다. 종양에의 접근은 골을 관통하여 (종양 쪽으로 카테터를 인도하도록) 종양의 위쪽으로 또는 직접 골 또는 골 속 종양으로 곡선형 또는 각진 구멍을 만들 수 있는 골 생체검사 도구 또는 미니어처 드릴의 사용에 의해 수행될 수 있다. 골에 적합한 구멍을 제공할 수 있는 임의의 장치, 예컨대 시린지 바늘 또는 생체검사 도구면 충분할 것이다. 당업계에 공지된 바와 같이, 영상화 기법을 사용한 카테터의 삽입은, 종양에 아주 근접한 곳에 카테터의 근부 말단을 두는데 도움을 줄 수 있다. 이러한 용도를 위한 몇몇 공지된 영상화 기법은 PET, CT, 초음파, MRI, 및 형광투시법이 있고; PET 또는 CT가 특히 유용하다.

[0226] 본원에 개시된 조성물은 병든 세포, 예컨대 관절염 또는 바람직하지 않은 조직 덩어리 (예를 들어 암 또는 감염)의 치유적 치료를 위해 당업계에 공지된 기법과 함께 사용할 수도 있다. 화학식 I의 본 조성물은 또한 다른 공지된 치료 약물 또는 치료제와의 조합 요법의 일부분일 수도 있다.

[0227] 본 발명은, 오직 본 발명의 예시인 것으로 여겨지는 하기 실시예를 고려해서 추가 분류될 것이다. 숫자가 붙은 실시예는 본 발명의 예시이고; 글자가 붙은 실시예는 비교 실시예이다.

[0228] 실시예

[0229] 실시예 1: 조성물 (45 분 가열된 Y-90, 2.4 M 우레아, 0.1 M YCl₃)의 제조

[0230] Y-90은 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)로부터 최소 부피의 0.05M HCl 중 염화이트륨으로서 입수하였다. 활성은 카핀텍(Capintec) CRC-55 용량 보정기를 사용하여 440 mCi인 것으로 측정되었다. 활성 농도는 19 μ L의 0.05 M HCl의 첨가에 의해 20 μ Ci/ μ L로 조정되었다.

[0231] 95 μ L의 5 M 우레아를 95 μ L의 0.2 M YCl₃ 및 10 μ L의 Y-90 (앞서 제조됨)과 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링

스탠드 위에 클램핑하고, 끓는 물이 있는 100 mL 비이커로 45 분간 낮추었다.

[0232] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, a는 1이고, M*은 Y-90임); 및 화학식 II (여기서 q, v 및 r은 모두 0이고, M*은 Y-90임) 둘 다를 대표한다.

[0233] 실시예 2: 마우스 근육 및 래트 무릎에 투여된 실시예 1의 조성물

[0234] 이소플루란 마취 하의 6마리 수컷 BALB/c 마우스에게, 1/3 cc 인슐린 시린지를 사용하여 오른쪽 뒷다리의 비복근에 20 μ L의 실시예 1의 절차에 따라 제조된 조성물을 각각 주사했다. 마우스는 개별적으로 철망 바닥 아래에 흡수지가 있는 케이지에서 사육하였다.

[0235] 마우스는 두 그룹으로 6 일 (약 두 번의 반감기), 8 일 (약 세 번의 반감기) 및 11 일 (약 네 번의 반감기)에 희생시켰다. 수거된 기관 및 조직은 다음과 같았다: 누적된 분변 및 요를 포함한 모든 수거된 흡수지와 함께 오른쪽 다리 (주사 부위 포함), 혈액, 심장, 폐, 왼쪽 대퇴골, 왼쪽 대퇴, 간, 비장, 신장, 소장, 대장, 위, 나머지 시체, 및 방광. 시체는 남아 있는 근육격 구조, 생식 기관, 피부, 머리, 사지 및 꼬리로 이루어져 있다. 수거된 오른쪽 다리는 엉덩 관절 바로 아래에서 절제하였고, 주사 부위를 포함한 전체 사지로 이루어져 있다.

[0236] 샘플은 퍼킨엘머 위자드(Wizard) 자동화 NaI 웰 검출기 상에서 방사능에 대해 계측되었다. 하기 표 1에 나타낸 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

[0237] 이소플루란 마취 하의 6마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게, 1/3 cc 인슐린 시린지를 사용하여 오른쪽 뒷다리 무릎의 윤활강에 20 μ L의 실시예 1의 절차에 따라 제조된 조성물을 각각 주사했다. 상기 용량은 피부를 관통한 바늘 삽입을 통해 상기 강으로 침착되었다. 래트는 개별적으로 철망 바닥 아래에 흡수지가 있는 케이지에서 사육하였다.

[0238] 래트는 두 그룹으로 6 일 (약 두 번의 반감기), 8 일 (약 세 번의 반감기) 및 11 일 (약 네 번의 반감기)에 희생시켰다. 수거된 기관 및 조직은 다음과 같았다: 누적된 분변 및 요를 포함한 모든 수거된 흡수지와 함께 오른쪽 다리 (주사 부위 포함), 혈액, 심장, 폐, 왼쪽 대퇴골, 왼쪽 대퇴, 간, 비장, 신장, 소장, 대장, 위, 및 방광. 수거된 오른쪽 다리는 엉덩 관절 바로 아래에서 절제하였고, 주사 부위를 포함한 전체 사지로 이루어져 있다.

[0239] 동물의 크기로 인해, 마우스에 대해 수행했던 것처럼 시체를 수거하고 측정하지 못했다. 사체의 골격 구조, 근육 구조 및 혈액에서의 %ID는 앞서 기술된 바와 같이 문헌의 데이터에 맞는 식을 사용하여 그 조직 (왼쪽 대퇴골, 왼쪽 대퇴, 혈액)의 샘플에서의 활성 및 래트 체중으로부터 계산하였다.

[0240] 샘플은 퍼킨엘머 위자드 자동화 NaI 웰 검출기 상에서 방사능에 대해 계측되었다. 하기 표 1에 나타낸 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량을 나타낸다.

표 1

Y-90의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	마우스			래트		
	6일	8일	11일	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 혈액	--	--	--	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 골격	--	--	--	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 근육	--	--	--	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
시체	0.3	0.1	0.1	--	--	--
다리 (주사 부위 포함)	99.4	99.8	99.7	99.3	99.7	100.0
요/분변	0.2	0.1	0.2	0.6	0.3	0.0

[0241]

[0242] 실시예 3: 조성물 (45 분 가열된 Y-90, 2.4 M 우레아, 0.02 M YCl_3)의 제조

[0243] 95 μL 의 5 M 우레아를 95 μL 의 0.04 M YCl_3 및 10 μL 의 Y-90 (실시예 1의 절차에 따라 제조됨)과 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 끓는 물이 있는 100 mL 비이커로 45 분간 낮추었다.

[0244] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, a는 1이고, M^* 은 Y-90임); 및 화학식 II (여기서 q, v 및 r은 모두 0이고, M^* 은 Y-90임) 둘 다를 대표한다.

[0245] 실시예 4: 마우스 근육 및 래트 무릎에 투여된 실시예 3의 조성물

[0246] 20 μL 의 실시예 3의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스 및 6마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하고, 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 2에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 2

Y-90의 평균 % 주사 용량 (%ID)						
	마우스			래트		
	6일	8일	11일	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 혈액	--	--	--	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 골격	--	--	--	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 근육	--	--	--	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
시체	0.1	0.1	0.2	--	--	--
다리 (주사 부위 포함)	99.9	99.9	99.8	99.6	99.8	99.8
요/분변	0.1	0.0	0.1	0.3	0.2	0.1

[0247]

[0248] 실시예 5: 조성물 (2 시간 가열된 Y-90, 0.24 M 우레아, 0.01 M YCl_3)의 제조

[0249] Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05 M HCl 중 염화이트륨으로서 입수하였다. 활성은 카베텍 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 약 10 mCi인 것으로 측정되었다. 활성 농도는 0.05 M HCl의 첨가에 의해 약 40 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ 로 조정되었다.

[0250] 95 μL 의 0.5 M 우레아를 95 μL 의 0.02 M YCl_3 및 10 μL 의 Y-90 (앞서 제조됨)과 작은 스크류-캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 끓는 물이 있는 100 mL 비이커로 2 시간 동안 낮추었다.

[0251] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, a는 1이고, M^* 은 Y-90임); 및 화학식 II (여기서 q, v 및 r은 모두 0이고, M^* 은 Y-90임) 둘 다를 대표한다.

[0252] 실시예 6: 마우스 근육에 투여된 실시예 5의 조성물

[0253] 20 μL 의 실시예 5의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스에게 각각 주사하고, 사육하고, 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 3에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 3

Y-90의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0
시체	0.6	0.6	0.4
다리 (주사 부위 포함)	97.5	98.6	99.2
요/분변	1.9	0.8	0.4

[0254]

[0255]

실시예 7: 조성물 (4 시간 가열된 Y-90, 0.04 M FeCl₃, 0.01 M YCl₃, 2.4 M 우레아)의 제조

[0256]

Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05M HCl 중 염화이트륨으로서 입수하였다. 활성은 카핀텍 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 13 mCi인 것으로 측정되었다. 활성 농도는 24.5 μ L의 0.05 M HCl을 0.5 μ L의 Y-90에 첨가함으로써 30.5 μ Ci/ μ L로 조정되었다.

[0257]

125 μ L의 0.16 M FeCl₃을 125 μ L의 0.04 M YCl₃ 및 250 μ L의 5 M 우레아와 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 25 μ L의 Y-90 (앞서 제조됨)을 상기 용액에 첨가하고, 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 약 90°C의 물이 있는 100 mL 비이커로 4 시간 동안 낮추었다.

[0258]

본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, b, c, r 및 v는 모두 0이고, t 및 a는 둘 다 1이고, M^{*}은 Y-90임); 및 화학식 III (여기서 M^{*}은 Y-90임) 둘 다를 대표한다.

[0259]

실시예 8: 마우스 근육 및 래트 무릎에 투여된 실시예 7의 조성물

[0260]

20 μ L의 실시예 7의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스 및 6마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하고, 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 4에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 4

Y-90의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	마우스			랫트		
	6일	8일	11일	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 혈액	--	--	--	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 골격	--	--	--	0.6	0.5	0.0
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 근육	--	--	--	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
시체	0.2	0.4	0.3	--	--	--
다리 (주사 부위 포함)	99.7	99.5	99.7	98.9	98.9	99.6
요/분변	0.1	0.1	0.0	0.5	0.6	0.3

[0261]

[0262]

실시예 9: 조성물 (Y-90, 2.2 M 우레아, 0.1 M YCl_3 - 우레아제 개시)의 제조

[0263]

Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05M HCl 중에 입수하였다. 활성은 카운텍 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 약 1.18 mCi인 것으로 측정되었다. 활성은 44 μL 의 0.05 M HCl의 첨가에 의해 약 40 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ 로 조정되었다.

[0264]

152 μL 5 M 우레아를 152 μL 의 0.2 M YCl_3 및 16 μL 의 Y-90 용액 (앞서 제조됨)과 스크류 캡 마이크로-원심 분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. pH는 pH 스트립을 사용하여 약 5인 것으로 결정되었다. 마이크로피펫을 사용하여, 20 μL 의 아세트이트-완충된 20 mg/mL 우레아제 용액을 바이알에 첨가하고, 뉴테이터(nutator)에 두고, 실온에서 1 시간 동안 약하게 교반했다. 300 μL 의 상청액을 마이크로피펫으로 조심스럽게 회수했다. 회수된 상청액의 활성은 3.2 μCi 였다. 본래 바이알에, 300 μL 의 염수 용액을 첨가하고, 바이알을 미니 교반기를 사용하여 약 1 분간 혼합했다.

[0265]

본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, a는 1이고, M^* 은 Y-90임); 및 화학식 II (여기서 q, v 및 r은 모두 0이고, M^* 은 Y-90임) 둘 다를 대표한다.

[0266]

실시예 10: 마우스 근육 및 랫트 무릎에 투여된 실시예 9의 조성물

[0267]

20 μL 의 실시예 9의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스 및 6마리 수컷 스프래그 돌리 랫트에게 각각 주사하고, 사육하고, 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 5에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 5

Y-90의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	마우스			랫		
	6일	8일	11일	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 혈액	--	--	--	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 골격	--	--	--	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 근육	--	--	--	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
시체	0.0	0.0	0.0	--	--	--
다리 (주사 부위 포함)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
요/분변	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

[0268]

[0269]

실시예 11: 조성물 (45 분 가열된 Sm-153, 2.3 M 우레아, 0.1 M YCl₃)의 제조

[0270]

Sm-153은 MURR로부터 0.05M HCl 중 염화사마륨으로서 입수하였다. 활성은 카펫 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 2.2 mCi인 것으로 측정되었다. 용량 농도를 높이기 위해, 과량이 증발하도록 용액을 약 90°C에서 가열 블록에 두었다. 40 분 후, 용액을 열기로부터 제거하고, 70 µL를 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브로 옮겼다. 측정된 분취액의 활성은 350 µCi였다. 최종 활성 농도는 5 µCi/µL였다.

[0271]

152 µL의 5 M 우레아를 152 µL의 0.2 M YCl₃ 및 32 µL의 Sm-153 (앞서 제조됨)과 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액의 활성은 166.8 µCi였다. 전체 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 끓는 물이 있는 100 mL 비이커로 45 분간 낮추었다.

[0272]

본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, a는 1이고, M*은 비-방사성 Y를 또한 함유한 Sm-153임); 및 화학식 II (여기서 q, v 및 r은 모두 0이고, M*은 비-방사성 Y를 또한 함유한 Sm-153임) 둘 다를 대표한다.

[0273]

실시예 12: 마우스 근육 및 랫드 무릎에 투여된 실시예 11의 조성물

[0274]

20 µL의 실시예 11의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스 및 6마리 수컷 스프래그 돌리 랫드에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 동물을 두 그룹으로 4 일 (약 2.1 번의 반감기), 7 일 (약 3.6번의 반감기) 및 8 일 (약 4.1 번의 반감기)에 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 6에 나타낸 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 6

Sm-153의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	마우스			랫트		
	4일	7일	8일	4일	7일	8일
혈액	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 혈액	--	--	--	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 골격	--	--	--	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 근육	--	--	--	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
시체	0.1	0.0	0.0	--	--	--
다리 (주사 부위 포함)	99.9	99.8	100.0	99.9	100.0	99.9
요/분변	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1

[0275]

[0276]

실시예 13: 조성물 (45 분 가열된 Ho-166, 2.4 M 우레아, 0.08 M HoCl₃)의 제조

[0277]

Ho-166은 MURR로부터 850 μ L의 0.05M HCl 중 염화홀뮴으로서 입수하였다. 활성은 카핀텍 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 1 mCi인 것으로 측정되었다. 용량 농도를 높이기 위해, 과량의 액체가 증발하도록 용액을 약 90°C에서 가열 블록에 두었다. 40 분 후, 용액을 열기로부터 제거하고, 50 μ L를 취해 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에 두었다. 측정된 분취액의 활성은 800 μ Ci였다. 최종 활성 농도는 16 μ Ci/ μ L였다.

[0278]

114 μ L의 5 M 우레아를 114 μ L의 0.17 M HoCl₃ 및 12 μ L의 Ho-166 (앞서 제조됨)과 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 끓는 물이 있는 100 mL 비이커로 45 분간 낮추었다.

[0279]

본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, a는 1이고, M^{*}은 Ho-166임); 및 화학식 II (여기서 q, v 및 r은 모두 0이고, M^{*}은 Ho-166임) 둘 다를 대표한다.

[0280]

실시예 14: 마우스 근육에 투여된 실시예 13의 조성물

[0281]

20 μ L의 실시예 13의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 동물을 두 그룹으로 2 일 (약 두 번의 반감기), 3 일 (약 세 번의 반감기) 및 4 일 (약 네 번의 반감기)에 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 7에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 7

Ho-166의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	2일	3일	4일
혈액	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0
시체	0.0	0.0	0.0
다리 (주사 부위 포함)	99.9	99.9	99.9
요/분변	0.1	0.1	0.1

[0282]

[0283] 실시예 15: 조성물 (45 분 가열된 Ho-166, 2.4 M 우레아, 0.02 M HoCl_3)의 제조

[0284] 114 μL 의 5 M 우레아를 114 μL 의 0.04 M HoCl_3 및 12 μL 의 Ho-166 (실시예 13의 절차에 따라 제조됨)과 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 끓는 물이 있는 100 mL 비이커로 45 분간 낮추었다.

[0285] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, a는 1이고, M^* 은 Ho-166임); 및 화학식 II (여기서 q, v 및 r은 모두 0이고, M^* 은 Ho-166임) 둘 다를 대표한다.

[0286] 실시예 16: 래트 무릎에 투여된 실시예 15의 조성물

[0287] 20 μL 의 실시예 15의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 동물을 두 그룹으로 2 일 (약 두 번의 반감기), 3 일 (약 세 번의 반감기) 및 4 일 (약 네 번의 반감기)에 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 8에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 8

Ho-166의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	2일	3일	4일
계산된 혈액	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0
계산된 골격	0.0	0.0	0.0
계산된 근육	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.1	0.0
비장	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0
다리 (주사 부위)	100.0	99.8	100.0
요/분변	0.0	0.1	0.0

[0288]

[0289] 실시예 17: 조성물 (45 분 가열된 Lu-177, 2.4 M 우레아, 0.1 M LuCl_3)의 제조

[0290] Lu-177은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05 M HCl 중 염화루테튬으로서 입수하였다. 95 μL 의 5 M 우레아를 95 μL 의 0.2 M LuCl_3 및 10 μL 의 Lu-177과 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용

액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 약 90℃의 물이 있는 100 mL 비이커로 45 분간 낮추었다.

[0291] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, a는 1이고, M*은 Lu-177임); 및 화학식 II (여기서 q, v 및 r은 모두 0이고, M*은 Lu-177임) 둘 다를 대표한다.

[0292] 실시예 18: 마우스 근육 및 래트 무릎에 투여된 실시예 17의 조성물

[0293] 20 μ L의 실시예 17의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스 및 6마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 동물을 두 그룹으로 12 일 (약 두 번의 반감기), 19 일 (약 세 번의 반감기) 및 25 일 (약 네 번의 반감기)에 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 9에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 9

Lu-177의 평균 % 주사 용량 (%ID)						
	마우스			래트		
	12일	19일	25일	12일	19일	25일
혈액	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 혈액	--	--	--	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 골격	--	--	--	0.7	1.0	1.1
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 근육	--	--	--	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
시체	0.2	0.2	0.2	--	--	--
다리 (주사 부위 포함)	99.7	99.7	99.7	98.8	98.7	98.6
요/분변	0.1	0.0	0.1	0.3	0.3	0.3

[0294]

[0295] 실시예 19: 조성물 (Y-90 코팅된 2.0 μ m 자기 히드록시아파타이트 입자 - 열 개시)의 제조

[0296] Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05M HCl 중에 입수하였다. 활성은 카핀텍 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 약 1.187 mCi인 것으로 측정되었다. 활성 농도는 0.05 M HCl의 첨가에 의해 약 31.24 μ Ci/ μ L로 조정되었다.

[0297] 2.1 μ L의 증류수 중 2.0 μ m 자기 히드록시아파타이트 입자 (케미셀 게엠베하)의 50 mg/mL 슬러리를 209 μ L의 8.6 M 우레아, 10 μ L의 0.3 M YCl₃ 및 777 μ L의 증류수와 스크류 캡 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합한 후 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 마이크로피펫으로, 375 μ L를 회수하여 개별 마이크로-원심분리 튜브에 넣었다. 15 μ L의 Y-90 용액 (앞서 제조됨)을 새 바이알에 첨가했다. 활성은 381 μ Ci인 것으로 측정되었다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 약 90℃의 물이 있는 100 mL 비이커로 4 시간 동안 낮추었다. 입자가 재현탁되도록 혼합물을 30 분마다 손으로 진탕시켰다.

[0298] 가열 후, 바이알을 2 분간 자석 옆에 두었다. 자기 입자를 바이알의 한 편으로 끌고가, 325 μ L의 상청액이 쉽게 제거될 수 있게 하였다. 상청액의 활성은 19.02 μ Ci였다. 입자를 상청액으로 다시 가져가기 위해, 325 μ L의 염수를 첨가하고, 이어서 혼합물을 5 초간 교반했다.

[0299] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, q 및 a는 둘 다 1이고, M*은 Y-90임); 및 화학식 II (여기서 v 및 r은 둘 다 0이고, q는 1이고, M*은 Y-90임) 둘 다를 대표한다.

[0300] 실시예 20: 마우스 근육에 투여된 실시예 19의 조성물

[0301] 20 μL 의 실시예 19의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스에게 각각 주사하고, 사육하고, 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 10에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 10

Y-90의 평균 % 주사 용량 (%ID)			
	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0
시체	0.3	0.4	0.6
다리 (주사 부위 포함)	99.5	99.5	99.3
요/분변	0.2	0.1	0.1

[0302]

[0303] 실시예 21: 조성물 (Y-90 코팅된 2.0 μm 자기 히드록시아파타이트 입자 - 우레아제 개시)의 제조

[0304] Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05M HCl 중에 입수하였다. 활성은 카펀텍 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 약 1.18 mCi인 것으로 측정되었다. 활성 농도는 44 μL 의 0.05 M HCl의 첨가에 의해 약 40 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ 로 조정되었다.

[0305] 2.1 μL 의 증류수 중 2.0 μm 자기 히드록시아파타이트 입자의 50 mg/mL 슬러리를 209 μL 의 8.6 M 우레아, 10 μL 의 0.3 M YCl_3 및 777 μL 의 증류수와 스크류 캡 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합한 후 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 마이크로피펫으로, 375 μL 를 회수하여 개별 마이크로-원심분리 튜브에 넣었다. 15 μL 의 Y-90 용액 (앞서 제조됨)을 새 바이알에 첨가하고, 5 초간 미니 교반기로 혼합했다. 이어서 25 μL 의 아세테이트-완충된 20 mg/mL 우레아제 용액을 첨가하고, 바이알을 5 초간 교반했다. 혼합물을 약하게 교반하면서 1 시간 동안 뉴테이터에 두었다.

[0306] 그 후, 바이알을 자기 스탠드에 2 분간 두었다. 자기 입자를 바이알의 한 편에 모아, 360 μL 의 상청액이 쉽게 제거될 수 있게 하였다. 입자를 상청액으로 다시 가져가기 위해, 360 μL 의 염수를 첨가하고, 혼합물을 5 초간 교반했다.

[0307] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, q 및 a는 둘 다 1이고, M^* 은 Y-90임); 및 화학식 II (여기서 v 및 r은 둘 다 0이고, q는 1이고, M^* 은 Y-90임) 둘 다를 대표한다.

[0308] 실시예 22: 마우스 근육 및 래트 무릎에 투여된 실시예 21의 조성물

[0309] 20 μL 의 실시예 21의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스 및 6마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하고, 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 11에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 11

Y-90의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	마우스			랫트		
	6일	8일	11일	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 혈액	--	--	--	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 골격	--	--	--	0.5	0.0	0.0
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 근육	--	--	--	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
시체	0.1	0.6	0.0	--	--	--
다리 (주사 부위 포함)	99.8	99.2	100.0	98.3	98.2	99.1
요/분변	0.1	0.2	0.0	1.1	1.8	0.9

[0310]

[0311] 실시예 23: 조성물 (Y-90 코팅된 5.0 μm 히드록시아파타이트 입자 - 열 개시)의 제조

[0312] Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05M HCl 중에 입수하였다. 활성은 카핀텍 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 약 1.187 mCi인 것으로 측정되었다. 활성 농도는 0.05 M HCl의 첨가에 의해 약 31.24 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ 로 조정되었다.

[0313] 2.1 μL 의 증류수 중 5.0 μm 히드록시아파타이트 입자 (플루이드노바(Fluidnova))의 50 mg/mL 슬러리를 209 μL 의 8.6 M 우레아, 10 μL 의 0.3 M YCl_3 및 777 μL 의 증류수와 스크류 캡 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합하고, 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 마이크로피펫으로, 300 μL 를 회수하여 개별 마이크로-원심분리 튜브에 넣었다. 12 μL 의 Y-90 용액 (앞서 제조됨)을 새 바이알에 첨가했다. 활성은 380 μCi 인 것으로 측정되었다. 작은 디스크형 자기 교반 막대를 상기 바이알에 넣고, 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 물이 있는 100 mL 비이커로 낮추고, 약 90°C에서 4 시간 동안 교반하고 가열했다.

[0314] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, q 및 a는 둘 다 1이고, M^* 은 Y-90임); 및 화학식 II (여기서 v 및 r은 둘 다 0이고, q는 1이고, M^* 은 Y-90임) 둘 다를 대표한다.

[0315] 실시예 24: 마우스 근육 및 랫트 무릎에 투여된 실시예 23의 조성물

[0316] 20 μL 의 실시예 23의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스 및 6마리 수컷 스프래그 돌리 랫트에게 각각 주사하고, 사육하고, 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 12에 나타낸 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 12

평균 % 주사 용량 (%ID)

	마우스			랫트		
	6일	8일	11일	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 혈액	--	--	--	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 골격	--	--	--	0.9	0.8	0.2
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 근육	--	--	--	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
시체	0.8	0.6	1.1	--	--	--
다리 (주사 부위 포함)	98.7	98.8	98.4	97.8	97.7	98.3
요/분변	0.5	0.6	0.5	1.2	1.5	1.5

[0317]

[0318]

실시예 25: 조성물 (Y-90 코팅된 5.0 μm 히드록시아파타이트 입자 - 우레아제 개시)의 제조

[0319]

Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05M HCl 중에 입수하였다. 활성은 카편텍 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 약 1.18 mCi인 것으로 측정되었다. 활성 농도는 44 μL 의 0.05 M HCl의 첨가에 의해 약 40 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ 로 조정되었다.

[0320]

2.1 μL 의 증류수 중 5.0 μm 히드록시아파타이트 입자의 50 mg/mL 슬러리를 209 μL 의 8.6 M 우레아, 10 μL 의 0.3 M YCl_3 및 777 μL 의 증류수와 스크류 캡 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 마이크로피펫으로, 375 μL 를 회수하여 개별 마이크로-원심분리 튜브에 넣었다. 15 μL 의 Y-90 용액 (앞서 제조됨)을 새 바이알에 첨가했다. 활성은 380 μCi 인 것으로 측정되었다. 20 μL 의 아세테이트-완충된 20 mg/mL 우레아제 용액을 바이알에 첨가하고, 약하게 교반하면서 뉴테이터에 1 시간 동안 두었다. 이어서 바이알을 10 RPM의 설정 하에 1.5 분간 원심분리하였다. 400 μL 의 상청액을 마이크로피펫으로 조심스럽게 회수했다. 회수된 상청액의 활성은 21.1 μCi 였다. 본래 바이알에, 400 μL 의 염수 용액을 첨가하고, 바이알을 미니 교반기로 5 분간 혼합했다.

[0321]

본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, q 및 a는 둘 다 1이고, M^* 은 Y-90임); 및 화학식 II (여기서 v 및 r은 둘 다 0이고, q는 1이고, M^* 은 Y-90임) 둘 다를 대표한다.

[0322]

실시예 26: 마우스 근육에 투여된 실시예 25의 조성물

[0323]

20 μL 의 실시예 25의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스에게 각각 주사하고, 사육하고, 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 13에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 13

Y-90의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0
간	0.0	0.0	0.0
비장	0.0	0.0	0.0
신장	0.0	0.0	0.0
소장	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.0
시체	0.3	0.5	0.2
다리 (주사 부위 포함)	99.5	99.3	99.8
요/분변	0.2	0.3	0.0

[0324]

[0325] 실시예 27: 조성물 (4 시간 가열된 Sn-117m, 0.005 M SnCl₄, 0.01 M YCl₃, 1.4 M 우레아)의 제조

[0326] 5 μ L 중 약 63.1 mCi의 활성 농도를 갖는 4 N HCl 중 Sn-117m. 산 농도는 15 μ L의 0.05 M HCl의 첨가에 의해 약 1.1 M HCl로 감소하였다.

[0327] 170 μ L의 3 M 우레아, 85 μ L의 0.05 M HCl 중 0.04 M YCl₃, 85 μ L의 0.05 M HCl 중 0.02 M SnCl₄ 및 18 μ L의 Sn-117m (앞서 제조됨)을 스크류-캡 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 약 90°C의 물이 있는 100 mL 비이커로 4 시간 동안 낮추었다.

[0328] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, t, a, b 및 r은 모두 0이고, c 및 p는 둘 다 1이고, M은 Y임); 및 화학식 IV (여기서 q 및 r은 둘 다 0이고, p는 1이고, M은 Y임) 둘 다를 대표한다.

[0329] 실시예 28: 래트 무릎에 투여된 실시예 27의 조성물

[0330] 20 μ L의 실시예 27의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 4마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 동물을 두 그룹으로 13 일 (약 한 번의 반감기) 및 28 일 (약 두 번의 반감기)에 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 14에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량을 나타낸다.

표 14

Sn-117m의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	13일	28일
계산된 혈액	0.0	0.0
심장	0.0	0.0
폐	0.0	0.0
계산된 골격	0.4	0.6
계산된 근육	0.0	0.0
간	0.0	0.0
비장	0.0	0.0
신장	0.0	0.0
소장	0.0	0.0
대장	0.0	0.0
위	0.0	0.0
다리 (주사 부위)	98.8	98.2
요/분변	0.8	1.2

[0331]

[0332] 실시예 29: 조성물 (4 시간 가열된 Sn-117m, 0.01 M SnCl₄, 0.47 M 우레아)의 제조

[0333] 170 μL 의 1 M 우레아, 170 μL 의 0.05 M HCl 중 0.02 M SnCl_4 및 18 μL 의 Sn-117m (실시에 27에서 제조됨)을 스크류-캡 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 약 90°C의 물이 있는 100 mL 비이커로 4 시간 동안 낮추었다.

[0334] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, t, a, b, p 및 r은 모두 0이고, c는 1임); 및 화학식 IV (여기서 q, p 및 r은 모두 0임) 둘 다를 대표한다.

[0335] 실시예 30: 래트 무릎에 투여된 실시예 29의 조성물

[0336] 20 μL 의 실시예 29의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 3마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 한 동물은 13 일 (약 한 번의 반감기)에 희생시키고, 두 동물은 28 일 (약 두 번의 반감기)에 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 15에 나타낸 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량을 나타낸다.

표 15

Sn-117m의 평균 % 주사 용량 (%ID)		
	13일	28일
계산된 혈액	0.0	0.0
심장	0.0	0.0
폐	0.0	0.0
계산된 골격	0.0	0.0
계산된 근육	0.0	0.0
간	0.0	0.0
비장	0.0	0.0
신장	0.0	0.0
소장	0.0	0.0
대장	0.0	0.0
위	0.0	0.0
다리 (주사 부위)	99.9	99.9
요/분변	0.1	0.1

[0337]

[0338] 실시예 31: 조성물 (2 시간 가열된 Sn-117m, 0.004 M SnCl_4 , 0.036 M FeCl_3 , 2.25M 우레아)의 제조

[0339] 50 μL 의 5 M 우레아, 12 μL 의 0.05 M HCl 중 0.04 M SnCl_4 , 25 μL 의 0.05 M HCl 중 0.16 M FeCl_3 , 13 μL 의 DI 수 및 11 μL 의 Sn-117m (21.9 μCi)을 1.5 mL 스크류-캡 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 약 90°C의 물이 있는 100 mL 비이커로 2 시간 동안 낮추었다. 최종 pH는 6.5 - 7이었다.

[0340] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, a, b, p 및 r은 모두 0이고, t 및 c는 둘 다 1임); 및 화학식 V (여기서 p는 0임) 둘 다를 대표한다.

[0341] 실시예 32: 래트 무릎에 투여된 실시예 31의 조성물

[0342] 20 μL 의 실시예 31의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 1마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 동물을 4 일에 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 16에 나타낸 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량을 나타낸다.

표 16

Sn-117m의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	4일
계산된 혈액	0.0
심장	0.0
폐	0.0
계산된 골격	0.3
계산된 근육	0.1
간	0.0
비장	0.0
신장	0.0
소장	0.0
대장	0.0
위	0.0
다리 (주사 부위)	99.2
요/분변	0.4

[0343]

[0344] 실시예 33: 조성물 (1.5 시간 가열된 Y-90, 0.24 M 우레아, 0.005 M YCl₃)의 제조

[0345] Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05 M HCl 중 염화이트륨으로서 입수하였다. 활성은 약 40 mCi인 것으로 명시되었다.

[0346] 95 μ L의 0.5 M 우레아를 95 μ L의 0.01 M YCl₃ 및 10 μ L의 Y-90 용액과 작은 스크류-캡 원추형 마이크로-원심 분리 튜브에서 혼합했다. 활성은 용량 보정기를 사용하여 30 mCi인 것으로 측정되었다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 끓는 물이 있는 500 mL 비이커로 1.5 시간 동안 낮추었다.

[0347] 이것에 이어서 5 μ L의 0.2% 에리오글라우신(erioglaucine) (FD&C 블루 #1)을 첨가하여 분배 동안 용이한 가시화를 위해 용액을 착색시켰다.

[0348] 본 실시예의 조성물은 화학식 I (여기서 q, t, b, c, r 및 v는 모두 0이고, a는 1이고, M*은 Y-90임); 및 화학식 II (여기서 q, v 및 r은 모두 0이고, M*은 Y-90임) 둘 다를 대표한다.

[0349] 실시예 34: 개과 골육종의 치료

[0350] 147 lb. (67 kg) 수컷, 4년령, 세인트 버나드(St. Bernard)는 통증과 절름발이가 나타났다. 오른쪽 원위 요골의 X-선 검사에서 부피가 대략 90 cc인 종양이 나타났다. 종양은 생체검사를 통해 등급 I 또는 II 골육종인 것으로 진단되었다. 흉부 방사선사진은 폐로 전이된 증거가 없는 것으로 나타났다.

[0351] 치료가 있는 날, 개를 마취시키고 원위 요골의 부분을 면도하였다. 골육종은 쉽게 식별가능하였다.

[0352] 주문-제작한 세 개의 피스 어댑터(piece adapter) (피하, 피질, 문침(stylet)) 및 마이크로 골 드릴 (발코 인스트루먼트즈 캄파니)을 사용하여, 종양에 1 cm 간격으로, 1-3 cm 깊이로, 총 38개의 0.45 mm 구멍을 드릴로 뚫었다. 피하 어댑터는 골에 고정되어 와이어 드릴 비트를 위한 지표가 되고, 피질 어댑터는 피하 어댑터를 통해 미끄러져 드릴로 뚫은 구멍으로 연장되어 위치선정 손실을 피하고, 문침 어댑터는 피질 어댑터를 통해 미끄러져 체액의 손실 및 응고를 방지한다.

[0353] 차례로 10 μ L 시린지를 사용하여, 실시예 33의 절차에 따라 제조된 Y-90 조성물을 문침 어댑터의 제거 후 각 피질 어댑터를 통해 종양으로 주사했다. 구멍의 깊이에 따라, 1 cm 간격이 유지되도록 1.5 μ L (약 200 μ Ci)의 1, 2 또는 3회 주사가 이루어졌다. 총 117 μ L (약 17 mCi)를 종양에 주사하였다. 선량측정 계산결과는, 나타내어진 바와 같이 이격된, 이러한 양의 조성물이, 최소 50 Gy를 전체 종양 덩어리에 전달했음을 나타냈다. 어댑터는 주사 직후 제거되었다.

[0354] 서베이 미터(survey meter)를 사용한 스캐닝은 모든 활성이 종양에 국소되었음을 보여주었다.

[0355] 치료 다음 날, 개는 사지가 없이 살아 있었다. 가장 최근 검사 (치료 후 1½ 개월) 현재, 혈액 검사 (CBC) 및 방사선사진에서는 골수억제의 증거가 없고 전이의 증거가 없는 것으로 나타났다. 이 치료가 개의 삶의 질에 긍정적 영향을 주었다는 것이 독립된 임상 의 뿐만 아니라 개 소유주의 견해이고, 그들은 지금까지 진전된 것에 기

쁘고, 어떤 부작용도 언급하지 않았다. 다른 소견으로는 통증 치료의 필요없이 식욕 부진 없음 및 계속된 통증 완화를 포함한다.

[0356] 실시예 A (비교): 조성물 (Y-90, 염수)의 제조

[0357] Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05M HCl 중 염화이트륨으로서 입수하였다. 활성 농도는 11 μL 의 0.05 M HCl의 1 μL 의 Y-90에의 첨가에 의해 약 200 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ 로 조정되었다. 활성은 카판텍 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 2500 μCi 인 것으로 측정되었다.

[0358] 420 μL 의 염수를 4 μL 의 Y-90 (앞서 제조됨)과 작은 스크류 캡 원주형 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 주사용 용량을 뽑아내기 전 pH는 약 4.7이었다.

[0359] 실시예 B (비교): 마우스 근육 및 래트 무릎에 실시예 A의 조성물의 투여

[0360] 20 μL 의 실시예 A의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스 및 6마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하고, 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 17에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 17

Y-90의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	마우스			래트		
	6일	8일	11일	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 혈액	--	--	--	0.0	0.0	0.0
심장	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0
왼쪽 대퇴골	1.7	2.2	2.7	--	--	--
계산된 골격	--	--	--	42.9	37.6	48.0
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.0	--	--	--
계산된 근육	--	--	--	0.0	0.0	0.0
간	2.6	2.0	1.7	0.9	0.8	0.3
비장	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0
신장	1.7	1.7	1.7	0.9	0.6	0.6
소장	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
대장	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0
위	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	0.1
시체	40.7	47.9	51.3	--	--	--
다리 (주사 부위 포함)	10.2	10.0	13.7	29.6	32.2	26.9
요/분변	42.4	35.4	28.2	24.9	28.1	23.9

[0361]

[0362] 실시예 C (비교): 조성물 (Y-90, 1 M NaOH)의 제조

[0363] Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05M HCl 중 염화이트륨으로서 입수하였다. 활성은 카판텍 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 약 10 mCi인 것으로 측정되었다. 활성 농도는 0.05 M HCl의 첨가에 의해 약 50 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ 로 조정되었다.

[0364] 190 μL 의 1 M NaOH를 10 μL 의 Y-90 (앞서 제조됨)과 작은 스크류 캡 원주형 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다.

[0365] 실시예 D (비교): 마우스 근육 및 래트 무릎에 실시예 C의 조성물의 투여

[0366] 20 μL 의 실시예 C의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스 및 6마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하고, 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 18에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 18

Y-90의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	마우스			랫트		
	6일	8일	11일	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.1	--	--	--
계산된 혈액	--	--	--	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.2	0.2	0.4	--	--	--
계산된 골격	--	--	--	4.9	5.1	7.8
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.1	--	--	--
계산된 근육	--	--	--	0.0	0.0	0.0
간	0.2	0.3	0.4	0.3	0.2	0.3
비장	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
신장	0.2	0.2	0.4	0.2	0.1	0.1
소장	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
대장	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
위	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
시체	4.1	7.8	6.2	--	--	--
다리 (주사 부위 포함)	92.0	87.5	85.9	91.7	90.8	84.7
요/분변	3.2	3.9	5.5	2.9	3.8	7.2

[0367]

[0368]

실시예 E (비교): 조성물 (Y-90, 1 M Na₂CO₃)의 제조

[0369]

Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05M HCl 중 염화이트륨으로서 입수하였다. 활성은 카운텍 CRC-55 용량 보정기를 사용하여 약 10 mCi인 것으로 측정되었다. 활성 농도는 0.05 M HCl의 첨가에 의해 약 50 µCi/µL로 조정되었다.

[0370]

190 µL의 1 M Na₂CO₃를 10 µL의 Y-90 (앞서 제조됨)과 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에서 혼합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다.

[0371]

실시예 F (비교): 마우스 근육 및 랫트 무릎에 실시예 C의 조성물의 투여

[0372]

20 µL의 실시예 E의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 6마리 수컷 BALB/c 마우스 및 6마리 수컷 스프래그 돌리 랫트에게 각각 주사하고, 사육하고, 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 19에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량 (%ID)을 나타낸다.

표 19

Y-90의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	마우스			랫트		
	6일	8일	11일	6일	8일	11일
혈액	0.0	0.0	0.1	--	--	--
계산된 혈액	--	--	--	0.0	0.0	0.0
심장	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
폐	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
왼쪽 대퇴골	0.3	0.7	0.9	--	--	--
계산된 골격	--	--	--	16.0	16.8	20.9
왼쪽 대퇴	0.0	0.0	0.1	--	--	--
계산된 근육	--	--	--	0.0	0.0	0.0
간	0.5	1.2	0.9	3.2	1.2	1.3
비장	0.0	0.1	0.1	0.4	0.2	0.1
신장	0.5	0.6	0.7	0.5	0.4	0.6
소장	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
대장	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0
위	0.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
시체	8.3	15.7	15.8	--	--	--
다리 (주사 부위 포함)	83.5	71.6	70.7	69.0	70.2	60.5
요/분변	6.7	9.8	10.1	10.6	10.9	16.4

[0373]

- [0374] 실시예 G (비교): Ho-166 클로라이드
- [0375] 0.1M HCl 중 Ho-166을 MURR로부터 얻었다. pH 페이퍼로 pH를 측정하여 약 1의 pH를 보여주었다. 미니어처 드릴을 사용하여 마취시킨 스프래그 돌리 래트의 대퇴골에 구멍을 뚫었다. 미니어처 펌프를 사용하여 3 μ L의 Ho-166 용액을 드릴에 의해 생긴 구멍에 전달했다. 용량 주사 2 시간 후 래트를 희생시키고, 절개했다. 주사 부위에서 밝혀진 활성의 양은 주사 용량의 5%였다. 용량의 52%는 간에서 발견되었고 용량의 23%는 나머지 골에서 발견되었다.
- [0376] 실시예 H (비교): 조성물 (Sm-153-DOTMP)의 제조
- [0377] 0.1 M HCl 중 Sm-153을 MURR로부터 얻었다. Sm-153과 DOTMP 사이에 형성된 착물은 5 μ L의 Sm-153을 13 mg/mL의 DOTMP (미리 pH 7-8로 조정됨) 및 4 μ L의 물을 함유한 5.6 μ L의 용액과 조합함으로써 제조되었다. 추가 5 μ L의 DOTMP 용액을 첨가하여 높은 착물 수율을 얻었다. 착물로서 발견된 Sm의 양은 이온 교환 크로마토그래피에 의해 99%였다. DOTMP는 공지된 합성 기법에 의해 제조하고 정제하였다. 킬레이트화제는 99% 초과 순도였다.
- [0378] 미니어처 드릴을 사용하여 마취시킨 스프래그 돌리 래트의 대퇴골에 구멍을 뚫었다. 미니어처 펌프를 사용하여 2 μ L의 Sm-153-DOTMP 용액을 드릴에 의해 생긴 구멍에 전달했다. 용량 주사 2 시간 후 래트를 희생시키고, 절개했다. 주사 부위에서 밝혀진 활성의 양은 주사 용량의 9%였고 약 20%는 나머지 골에서 발견되었다. 평균 주사 용량의 65%는 요에서 발견되었다.
- [0379] 실시예 I (비교): 조성물 (Ho-166, 1 M NaOH, FeCl₃)의 제조 및 마우스 근육에의 투여
- [0380] Ho-166은 850 μ L의 0.05 M HCl 중 염화홀륨으로서 MURR로부터 입수하였다. 활성은 카핀텍 CRC 용량 보정기를 사용하여 1 mCi인 것으로 측정되었다. 용량 농도를 높이기 위해, 과량의 액체가 증발하도록 용액을 약 90°C에서 가열 블록에 두었다. 40 분 후, 용액을 열기로부터 제거하고, 50 μ L를 회수하여 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에 두었다. 측정된 분취액의 활성은 800 μ Ci였다. 최종 활성은 16 μ Ci/ μ L였다.
- [0381] FeCl₃ 용액은 0.0956 그램의 FeCl₃ · 6 H₂O를 20 밀리리터의 증류수에 용해시킴으로써 제조되었다. 27 μ L의 앞서 제조된 Ho-166 용액을 500 μ L의 FeCl₃ 용액과 혼합하고, 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에 두었다. 30 μ L의 1 N NaOH 용액을 혼합하면서 첨가한 후 반응 혼합물을 VWR 미니-교반기를 사용하여 5 초간 교반했다.
- [0382] 20 μ L의 본 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 2마리 수컷 BALB/c 마우스에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 동물을 3 일에 희생시키고, 검정하였다. 용량의 약 95.6%가 주사 부위에서 발견되었다. 그러나, 3.3%는 시체 (시체는 남은 근육격 구조, 생식 기관, 피부, 머리, 사지 및 꼬리로 이루어짐)에서, 0.7%는 간에서, 0.3%는 요/분변에서, 그리고 0.1%는 신장에서 발견되었다.
- [0383] 실시예 J (비교): 조성물 (Y-90, 1 M NaOH, FeCl₃)의 제조 및 마우스 근육에의 투여
- [0384] Y-90은 퍼킨 엘머로부터 최소 부피의 0.05 M HCl 중 염화이트륨으로서 입수하였다. 활성은 11 μ L의 0.05 M HCl의 1 μ L의 Y-90에의 첨가에 의해 약 200 μ Ci/ μ L로 조정되었다. 활성은 카핀텍 CRC 용량 보정기를 사용하여 2500 μ Ci인 것으로 측정되었다.
- [0385] FeCl₃ 용액은 0.0956 그램의 FeCl₃ · 6 H₂O를 20 밀리리터의 증류수에 용해시킴으로써 제조되었다. 27 μ L의 앞서 제조된 Y-90 용액을 500 μ L의 FeCl₃ 용액과 혼합하고, 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에 두었다. 30 μ L의 1 N NaOH 용액을 혼합하면서 첨가한 후 반응 혼합물을 VWR 미니-교반기로 5 초간 교반했다. 이어서 마이크로-원심분리 튜브를 에펜도르프(Eppendorf) 마이크로-원심분리기에 1600 RPM으로 5 분간 두는 것으로 이루어진 추가 정제 단계를 수행했다. 원심분리 후, 450 μ L의 상청액을 조심스럽게 회수하고, 개별 바이알에 두었다. 상청액의 활성은 24 μ Ci였다. 450 μ L의 염수를 본래 바이알에 첨가하고, 미니 교반기를 사용하여 5 초간 혼합했다.
- [0386] 20 μ L의 본 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 2마리 수컷 BALB/c 마우스에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 동물을 11 일에 희생시키고, 검정하였다. 용량의 약 94.7%가 주사 부위에서 발견되었다. 그러나, 3.5%는 시체 (시체는 남은 근육격 구조, 생식 기관, 피부, 머리, 사지 및 꼬리로 이루어짐)에서, 1.4%는 요/분변에서, 0.1%는 간에서, 0.1%는 신장에서, 그리고 0.1%는 왼쪽 대퇴골에서 발견되었다.

[0387] 실시예 K (비교): 조성물 (Sn-117m-DTPA)의 제조

[0388] 342 μ L의 50 mM 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA) 용액을 스크류-캡 마이크로-원심분리 튜브에서 20 μ L의 Sn-117m 용액 (실시예 27의 절차에 따라 제조됨)과 혼합했다. 바이알을 회전 플랫폼에 밤새 두었다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 착물 수율은 양이온 교환 칼럼 (SP 세파덱스(Sephadex) C-25, 시그마 알드리치(Sigma Aldrich))을 사용하여 94%인 것으로 결정되었다.

[0389] 실시예 L (비교): 래트 무릎에 투여된 실시예 K의 조성물

[0390] 20 μ L의 실시예 K의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 3마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 한 동물은 14 일 (약 한 번의 반감기)에 희생시키고, 두 동물은 28 일 (약 두 번의 반감기)에 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 20에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량을 나타낸다.

표 20

Sn-117m의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	14일	28일
계산된 혈액	0.0	0.0
심장	0.0	0.0
폐	0.0	0.0
계산된 골격	28.0	30.0
계산된 근육	0.3	0.1
간	0.4	0.4
비장	0.0	0.0
신장	0.4	0.3
소장	0.0	0.0
대장	0.0	0.0
위	0.0	0.0
다리 (주사 부위)	31.2	22.6
요/분변	39.5	46.6

[0391]

[0392] 실시예 M (비교): 조성물 (Sn-117m-시트르산염)의 제조

[0393] 10 μ L에서 약 77 mCi의 활성 농도를 갖는 4 N HCl 중 Sn-117m을 190 μ L 0.1 M 시트르산과 혼합했다. pH는 1 - 2였다. pH는 NH_4OH 및 NaOH를 사용하여 초기 1 - 2에서 6 - 7로 조정되었다.

[0394] 실시예 N (비교): 래트 무릎에 투여된 실시예 M의 조성물

[0395] 20 μ L의 실시예 M의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 2마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 동물을 14 일 (약 한 번의 반감기)에 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 21에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량을 나타낸다.

표 21

Sn-117m의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	14일
계산된 혈액	0.0
심장	0.0
폐	0.0
계산된 골격	22.8
계산된 근육	0.7
간	0.3
비장	0.0
신장	0.7
소장	0.1
대장	0.1
위	0.0
다리 (주사 부위)	15.5
요/분변	59.6

[0396]

[0397] 실시예 O (비교): 조성물 (4 시간 가열된 Sn(II)-117m, 0.01 M SnCl₄, 0.45 M 우레아)의 제조

[0398] 2 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ 의 활성 농도를 갖는 제1주석 [Sn(II)] Sn-117m은 브룩헤이븐 내쇼날 레보러토리(Brookhaven National Laboratory)로부터 얻었다. 35 μL 의 이 Sn(II)-117m을 170 μL 의 1 M 우레아, 170 μL 의 0.05 M HCl 중 0.02 M SnCl₄과 스크류-캡 마이크로-원심분리 튜브에서 조합했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다. 이어서 바이알을 링 스탠드 위에 클램핑하고, 약 90℃의 물이 있는 100 mL 비이커로 4 시간 동안 낮추었다.

[0399] 실시예 P (비교): 래트 무릎에 투여된 실시예 O의 조성물

[0400] 20 μL 의 실시예 O의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 4마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 동물을 14 일 (약 한 번의 반감기) 및 28 일 (약 두 번의 반감기)에 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 22에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량을 나타낸다.

표 22

Sn-117m의 평균 % 주사 용량 (%ID)		
	14일	28일
계산된 혈액	0.0	0.0
심장	0.0	0.0
폐	0.0	0.0
계산된 골격	22.4	22.4
계산된 근육	0.1	0.0
간	0.5	0.3
비장	0.0	0.0
신장	0.4	0.3
소장	0.1	0.0
대장	0.2	0.0
위	0.0	0.0
다리 (주사 부위)	48.6	36.3
요/분변	27.7	40.6

[0401]

[0402] 실시예 Q (비교): 조성물 (Sn-117m, 0.02 M SnCl₄, 1 M NaOH)의 제조

[0403] 4 N HCl 중 Sn-117m은 5.1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ 의 활성 농도를 갖는 것으로 검정되었다. 18 μL 의 이 Sn-117m을 170 μL 의 0.05 N HCl 중 0.02 M SnCl₄과 작은 스크류 캡 원추형 마이크로-원심분리 튜브에서 조합했다. 이것에 100 μL 의 1 M NaOH를 첨가했다. 용액을 5 초간 VWR 미니 교반기를 사용하여 혼합했다.

[0404] 실시예 R (비교): 래트 무릎에 투여된 실시예 Q의 조성물

[0405] 20 μL 의 실시예 Q의 절차에 따라 제조된 조성물을 사용하여 실시예 2의 방식으로 2마리 수컷 스프래그 돌리 래트에게 각각 주사하고, 사육하였다. 실시예 2의 방식으로 동물을 7 일에 희생시키고, 검정하였다. 하기 표 23에 나타난 데이터는, 각 조직/샘플에서의 평균 퍼센트 주사 용량을 나타낸다.

표 23

Sn-117m의 평균 % 주사 용량 (%ID)

	7일
계산된 혈액	0.1
심장	0.0
폐	0.0
계산된 골격	6.5
계산된 근육	0.8
간	0.2
비장	0.0
신장	0.6
소장	0.0
대장	0.0
위	0.0
다리 (주사 부위)	74.5
요/분변	17.1

[0406]

[0407] 본 발명을 그의 바람직한 실시양태와 관련하여 기술했음에도 불구하고, 당업자는 이 개시내용의 관독 및 이해시, 상기 기술되거나 이후에 청구된 바와 같이 본 발명의 범주 및 취지로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있는 변화 및 변경을 알 수 있다.