

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 924362 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **924362**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07C233/43

C07C229/16

A61K 51/04

C07B 59/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.01.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.09.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.09.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **30.01.1992 PCT/US1992/000682**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

30.01.1991 US 648493

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Dow Global Technologies Inc., Washington Street, 1790 Building, Midland, MI 48674, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Wilson, David A., Richwood, TX 77531, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Frank, R. Keith, Lake Jackson, TX 77566, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Garlich, Joseph R., Lake Jackson, TX 77566, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Simon, Jaime, Angleton, TX 77515, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Koostumuksia ja menetelmä pehmytkudoskasvaimia varten

Kompositioner och förfarande för mjukvävnadstumörer

Koostumuksia ja menetelmä pehmytkudoskasvaimia varten

5 Tämä keksintö koskee koostumuksia ja menetelmää
nisäkkäiden pehmytkudoskasvainten hoitamiseksi ja/tai di-
agnosoimiseksi metalli-fenolikarboksylaattiligandikomplek-
seilla ja niistä valmistetuilla formuloilla.

Metalliligandikomplekseja käytetään rutiininomai-
sesti lääketieteellisiin tarkoituksiin. Gadoliniumkomp-
lekseja (gadolinium-dietyleenitriamiinipentaetikkahappoa,
10 Gd-DTPA:ta) käytetään esimerkiksi laadun parantamiseen
magneettikuvauksessa. Gd-DTPA:ta on käytetty maha-suolis-
tokanavan, maksan ja munuaisten poikkeavuuksien tutkimi-
seen samoin kuin sydäninfarktien visualisointiin [katso I.
K. Adzaml., J. Nucl. Med. 32 (1989) 139]. Kun käytetään
15 radioaktiivisia metalli-ioneja, voi päämääränä olla diag-
nostinen kuvantaminen tai hoito. Niinpä ^{99m}Tc :ää, puhdasta
gammaemittojaa, käytetään metalliligandikompleksin muo-
dossa rutiininomaisesti diagnostisena aineena. Joissakin
tapauksissa, kuten ^{99m}Tc -DTPA:n käytön yhteydessä, komplek-
sin injektointi verenkiertoon ei johda radionuklidin koh-
dentumiseen mihinkään kudokseen. Radionuklidi poistuu sen
sijaan elimistöstä munuaisten vaikutuksesta virtsan muka-
na. Joissakin tapauksissa radionuklidi kohdentuu määrät-
tyihin haluttuihin elimiin tai kudoksiin. Niinpä määrätty
20 ^{99m}Tc -fosfonihappokompleksit kohdentuvat luuhun [Radiology
149 (1983) 823 - 828] ja yksi ^{99m}Tc -fosfonihappokompleksien
käyttötarkoituksista on kalkkiuttavien kasvainten detek-
tointi.

Myöhemmin samankaltaisia kemiallisia yhdisteitä on
30 käytetty hiukkassäteilyä emittoivien radionuklidien viemi-
seen kalkkiuttaviin kasvaimiin. Näiden aineiden päämääränä
on viedä hoitava säteilyannos kasvaimen sijaintikohtaan.
Tämäntyyppinen aine hyödyntää luun nopeaa muuttumista koh-
dentumisessaan. Niinpä Deutsch et al. [Radiology 166
35 (1988) 501 - 507] ovat ehdottaneet reniumdifosfonaattia

luussyöpien hoitoon ja Simon et al. (US-patenttijulkaisu 4 898 724) ovat kuvanneet harvinaisten maametallien radionuklidien käyttöä yhdessä aminofosfonihapojen kanssa samaan tarkoitukseen.

- 5 Metallien spesifinen vieminen pehmytkudoskasvaimiin (ts. kalkiuttamattomiin kasvaimiin) on myös ollut tiedemiesten yhtenä päämääränä. Anghilery [Nuklearmedizin 23 (1984) 9 - 14] kuvaa tämän päämäärän saavuttamisen vaikeutta sanoessaan, että "ei ole olemassa perustavaa laatua
- 10 olevia kvalitatiivisia eroja kasvaimen rakenteellisissa, biokemiallisissa ja toiminnallisissa ominaisuuksissa normaaliin soluun verrattuna". Monoklonaalisten vasta-aineiden tulon myötä on näitä proteiineja alettu käyttää hyvin paljon radionuklidien viemiseen pehmytkudoskasvaimiin
- 15 [esimerkiksi A. R. Fritzberg et al., Pharm. Res. 5(6) (1988) 325]. On kehitetty bifunktionaalisia kelaatinmuodostajia metalli-ionien sitomiseksi monoklonaaliseen vasta-aineeseen kelaatinmuodostajan kautta (metalli-ligandivasta-aineryhmittymää kutsutaan "konjugaatiksi"), ja monia
- 20 tällaisia konjugaatteja on syntynyt. Joissakin konjugateissa käytetään gamma-emittoijia, kuten ^{99m}Tc :ää tai ^{111}In :a, kuvantamistarkoituksiin (katso esimerkiksi US-patenttijulkaisut 4 454 106, 3 994 966, 4 662 420 ja 4 479 930); jotkut ehdottavat hoitotarkoituksiin konjugaattia, joka sisältää hiukkasemittoijia, kuten ^{67}Cu :ää
- 25 [katso esimerkiksi J. C. Roberts et al., Appl. Rad. Isotopes 40(9) (1989) 775] tai ^{90}Y :ä [katso esimerkiksi J. Bucl. Med. 26(5) (1985) 503]. Konjugaattien käytön on uskottu ratkaisevan radioaktiivisen metallin paikkaspesifisen viemisen pehmytkudoskasvaimiin. Näiden konjugaattien käytössä on kuitenkin käytännössä havaittu joukko ongelmia. On esimerkiksi havaittu ongelmia, jotka koskevat vasta-aineen helposti hajoavaa luonnetta, radioaktiivisuuden hidasta poistumista verenkierrasta, radioaktiivisuuden vastaanottoa muihin kuin kohdekudoksiin, kuten maksaan ja
- 30
- 35

munuaisiin, ja potilaan mahdollista immuunivastetta injektoituun proteiiniin.

Toinen lähestymistapa metallien viemiseksi pehmytkudoskasvaimiin on metalli-ligandikompleksin käyttö. Vaikka tätä lähestymstapaa ei ole käsitelty viimeaikaisessa kirjallisuudessa, siihen on kiinnitetty runsaasti huomiota aiemmin. Andrews *et al.* [Radiology 61 (1953) 570 - 599] havainto, että Ga^{3+} :lla on taipumus kohdentua pehmytkudoskasvaimiin, johti ^{67}Ga -sitraatin kehittämiseen käytettäväksi kasvainten kuvantamisaineena [R. L. Hayes, Int. J. Nucl. Med. Biol. 10(4) (1983) 257 - 251]. Vaikka ^{67}Ga -sitraattia käytetään mykyisin enemmän ajosten detektointiin kuin kasvaindiagnoosiin, monet lääkärit käyttävät sitä diagnosointiin mieluummin kuin monoklonaalisten vasta-aineiden konjugaatteja. Vaikka ^{67}Ga -sitraattia käytetään paljon, sillä on erilaisia haittapuolia. Poistumisnopeus verestä on esimerkiksi alhainen, niin että kuvia otetaan jopa 48 tunnin kuluttua ^{67}Ga -sitraatin injektoinnista [katso Int. J. Appl. Nucl. Med. Biol. 8 (1984) 249 - 255]. Lisäksi ^{67}Ga -sitraatin voimakas vastaanotto muihin kuin kohdekudoksiin tekee kuvista vaikeita tulkita [katso Curr. Concepts in Diagn. Nucl. Med. 1(4) (1984) 3 - 12].

Pyrittäessä saamaan aikaan käyttökelpoisempia komplekseja metalli-ionien viemiseksi pehmytkudoskasvaimiin on käytetty tiettyjä aminokarboksyylihappokomplekseja. Karube *et al.* [Chem. Pharm. Bull. 30(7) 2529 - 2533 (1982)] ovat esimerkiksi havainneet, että ^{99m}Tc -etyleenidiamiinidietikkahappoa (EDDA) ja ^{57}Co -EDDA:ta voidaan käyttää kasvainten kuvantamiseen koe-eläimissä, joilla on Ehrlichin kasvaimia. ^{99m}Tc :n kompleksit muiden ligandien kanssa olivat kuitenkin vähemmän tehokkaita. Joitakin ^{99m}Tc :n yhteydessä testattuja ligandeja olivat iminodietikkahappoa (IDA), metyyli-iminodietikkahappo (MIDA), nitrilotrietikkahappo (NTA), etyleenidiamiinitetraetikkahappo (EDTA) ja hydroksietyyli-etyleenidiamiinitrietikkahappo (HEDTA). Woolfelden *et al.*

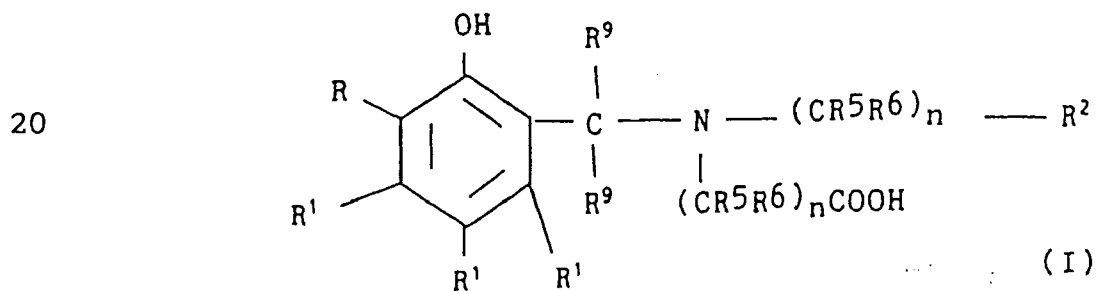
[Int. J. Nucl. Med. 10(4) (1983) 251 - 256] ovat havainneet, että ^{153}Sm -sitraatin ja ^{153}Sm -kloridin vastaanotto maksaan oli voimakasta, ja he ovat ehdottaneet, että stabiilimpien kelaattien, kuten ^{153}Sm -EDTA:n, käyttö voi parantaa maksa-kasvainsuhdetta. J. Harvey Turner [Eur. J. Nucl. Med. 13 (1987) 432 - 438] on myöhemmin tutkinut ^{153}Sm -kelaatteja HEDTA mukaan luettuna. ^{153}Sm -HEDTA-kelaateissa on käytetty HEDTA:Sm-moolisuhdetta 20:1 ja on havaittu, että vastaanotto kasvaimeen on merkittävästi vähäisempää kuin ^{67}Ga -sitraatin yhteydessä. Käytettäessä ^{153}Sm -HEDTA:ta näillä suhteilla on havaittu hyväksyttävää suurempi vastaanotto maksaan. Hän on päätellyt, että "on epätodennäköistä, että terapeuttisesti vaikuttavia ^{153}Sm -annoksia voidaan viemmä melanoomakasvaimiin näiden ja vastaavien kelaattien avulla". Hän on ehdottanut monoklonaalisten vasta-aineiden käyttöä ^{153}Sm :n yhteydessä. Yhden yrityksen saada kompleksit viemään metalli-ioneja pehmytkudoskasvaimiin ovat tehneet Tse et al. [J. Nucl. Med. 30 (1989) 202 - 208], jotka ovat tutkineet ^{153}Sm -EDTA:a, jossa ligandin ja metallin välinen moolisuhde on 10:1. Nämä tutkijat ovat osoittaneet, että kompleksi on stabiili, ja he ovat verranneet keskenään ominaisaktiivisuudeltaan korkean (1,7 Ci/mg) ja alhaisen (1,1 Ci/mg) ^{153}Sm :n käyttöä Lewisin keuhkokarsinoomaa sairastavissa hiirissä. He ehdottavat tämän kompleksin käyttöä kuvantamisaineena, jossa käytetään ominaisaktiivisuudeltaan korkeaa ^{153}Sm :a. Kuten J. Harvey Turner on raportoinut ^{153}Sm -HEDTA:n suhteen, myös nämä tutkijat havaitsivat kuitenkin merkittävää vastaanottoa maksaan, kuten heidän biologista jakautumista koskevat tuloksena ja kuvansa osoittavat.

Siksi on edelleen olemassa tarve saada aikaan sopiva järjestelmä radionuklidien viemiseksi selektiivisesti pehmytkudoskasvaimiin. Nyt on yllättävästi havaittu, että erilaisilla metalli-ligandikomplekseilla, joissa ligandi on fenoliryhmittymän sisältävä aminokarboksyylaatti, eri-

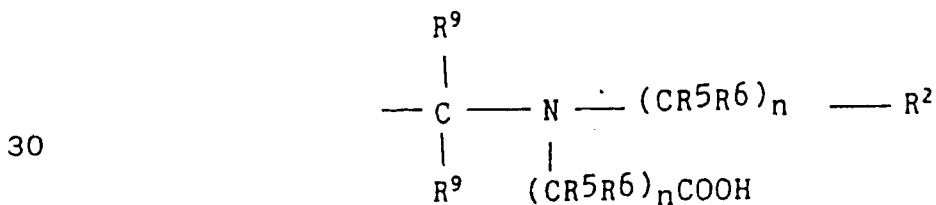
tyisesti metalli-bis-IDA-kompleksilla, ja joissa ligandin ja metallin välinen suhde on edullisesti korkea, kuten vähintään 50:1, saadaan aikaan hyvä kohdentuminen pehmytkudoskasvaimen ilman merkittävää vastaanottoa maksaan ja niitä voidaan käyttää diagnostisina tai terapeuttisina aineina.

Tämä keksintö koskee metalli-ligandikomplekseja, joissa ligandi on aminokarboksylaatti, joka sisältää fenoliryhmittymän, niitä sisältäviä formuloita ja terapeuttista ja/tai diagnostista menetelmää nisäkkään hoitamiseksi, jolla on pehmytkudoskasvaimia.

Tämän keksinnön mukaisessa metalli-fenolikarboksylaattiligandikompleksissa on metalli-ionina ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{159}Gd , ^{177}Lu , ^{111}In , $^{115\text{m}}\text{In}$, ^{175}Yb , ^{47}Sc , ^{165}Dy , ^{52}Fe , ^{72}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , Gd tai Fe ja ligandina yhdiste, jolla on kaava,



jossa R on vetyatomi, -COOH, R^1 tai ryhmä



R^1 on riippumattomasti vetyatomi, C_{1-18} -alkyyli, -Cl, -Br, -I, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{CR}^5\text{R}^6\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{OR}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$,

-NR⁵-NR⁶R⁷, -NR⁵C(O)NR⁶R⁷, -NO₂, -OR⁵, -OC(O)R⁵, -OC(O)OR⁵, -CN, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -NR⁵-OR⁷, -C=NR⁵, -N=CR⁵R⁶, -NCS, -N=O tai -N⁺R⁵R⁶R⁷ ja R¹ voi liittyä yhteen toisen ryhmän R¹ kanssa, jolloin muodostuu tyydyttynyt tai tyydyttymätön rengas;

jolloin R⁴ on vetyatomi, C₁₋₁₈-alkyyli-ryhmä tai -CO(CH₂)_yCH₃, jossa y on kokonaisluku 0 - 17;

kukin ryhmistä R⁵, R⁶, R⁷ ja R⁸ on riippumattomasti vetyatomi, C₁₋₁₈-alkyyli-ryhmä, aryyli-ryhmä tai aryyli-C₁₋₄-alkyyli-ryhmä;

R² on -COOH, -CH₂OH tai -CH(CH₃)OH;

R⁹ on riippumattomasti vetyatomi, -COOH, C₁₋₁₈-alkyyli-ryhmä, aryyli-ryhmä tai aryyli-C₁₋₄-alkyyli-ryhmä;

n on kokonaisluku 1, 2 tai 3;

tai tällaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Formulat sisältävät edellä mainittuja komplekseja yhdessä fysiologisesti hyväksyttävän nestemäisen kantajan kanssa.

Tämän keksinnön mukainen menetelmä liittyy näiden formuloiden käyttöön pehmytkudoskarsinoomaa sairastavan nisäkkään terapeuttisessa ja/tai diagnostisessa hoidossa.

Tämän keksinnön mukaista menetelmää käytetään pehmytkudoskasvaimia sairastavan nisäkkään terapeuttiseen ja/tai diagnostiseen hoitoon. Tässä menetelmässä käytettävät koostumukset sisältävät kelaatinmuodostajan kanssa kompleksoitua radionuklidia tai metallia. Kuten jäljempänä käsitellään tarkemmin, radionuklidin, kelaatinmuodostajan ja niistä muodostuneen kompleksin ominaisuudet ovat tärkeitä seikkoja mainitunlaiseen hoitoon käytettävän määrätyn koostumuksen tehon määrittämisessä.

Tämän keksinnön yhteydessä termi "kasvain" tarkoittaa uudiskasvua, uutta epänormaalia kudoskasvustoa, joka ei ole tulehduksellista ja syntyy ilman ilmeistä syytä olemassa olevan kudoksen soluista ja jolla ei yleensä ole

fysiologista tehtävää. Esimerkkejä voivat olla "karsinoomat", jotka ovat lähtöisin epiteelisoluista, "sarkoomat", jotka ovat mesodermi(sidekudos-)peräisiä, ja imukudosperäiset lymfoomat. Kasvaimen alkuperä ei ole ratkaiseva tämän keksinnön kannalta.

Termin "alkyyli" piiriin kuuluvat suoraketjuiset tai haaroittuneet alkyyli-ryhmät, kuten metyyli, etyyli, isopropyyli, n-propyyli, n-butyli, t-butyli, n-dekyyli samoin kuin muut. Termin "aryyli" piiriin kuuluvat fenyyli, naftyyli tai bentsyyli. Termin "aryyli- C_{1-4} -alkyyli" piiriin kuuluvat tolyyli tai 2,4-dimetyylifenyyli. Ryhmään R^1 liittyvässä "tyydyttyneessä tai tyydyttymättömässä renkaassa" on yhteensä kuusi hiiliatomia, ja se on fenyyli- tai sykloheksyyli-ryhmittymä, jonka renkaan yksi sivu on yhteinen fenolirenkaan kanssa.

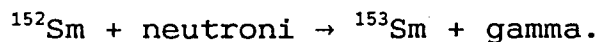
Tässä käytettynä "kompleksi" tarkoittaa metalli-ionin, edullisesti $+3:n$ arvoisen metalli-ionin, erityisesti radioaktiivisen harvinaisten maametallien tyyppiä olevan metalli-ionin, kanssa kompleksoitunutta kelaatinmuodostajaa, jolloin ainakin yksi metalliatomi on kelatoitunut eli kompleksoitunut; "radioaktiivinen" käytettynä sanan "metalli-ioni" yhteydessä tarkoittaa harvinaisten maametallien tyyppiä olevien alkuaineiden yhtä tai useampaa isotooppia, joka emittoi hiukkasia ja/tai fotoneja. Termi "radionuklidi" tai "metalli" tarkoittaa metalli-iona. Kun käsitellään ligandin ja metallin välistä suhdetta, suhde on moolisuhde. Tämän keksinnön mukaiset metalli-ligandikompleksit voivat koostua formulasta, jossa on yhden metallin ja yhden ligandin yhdistelmä kompleksin muodossa ja samassa formulassa ja yksi tai useampia muita komplekseja, jotka koostuvat eri metallista ja/tai eri ligandista. Yhtenä esimerkkinä tästä olisi metalli-ionin, joka on kuvantamiseen tarkoitettu gamma-emittoiva radionuklidi, yhdistäminen ligandiin ja myös toisen, terapiaan tarkoitettun hiukkassäteilyä emittoivan metallin sisällyttäminen formu-

laan yhdessä saman tai eri ligandin kanssa. Radionuklidien yhdistelmä saattaa olla tehokkaampi kuin jompi kumpi radionuklideista yksinään. Näitä kompleksien yhdistelmiä voidaan valmistaa antamalla kahta kompleksia suunnilleen samanaikaisesti nisäkkäälle tai valmistamalla kumpikin kompleksiksi erikseen ja sekoittamalla ne ennen käyttöä tai sekoittamalla kahta metalli-ionia saman ligandin kanssa ja valmistamalla kaksi tai useampia komplekseja samanaikaisesti.

Tämän keksinnön mukaisessa kompleksissa käytettävä radionuklidi saattaa soveltua terapeuttisiin, diagnostisiin tai sekä terapeuttisiin että diagnostisiin tarkoituksiin. Esimerkkejä diagnostisiin tarkoituksiin käytettävistä radionuklideista ovat Fe, Gd, ^{111}In , ^{67}Ga ja ^{68}Ga , joista ^{111}In ja ^{67}Ga ovat erityisen edullisia. Esimerkkejä terapeuttisiin tarkoituksiin käytettävistä radionuklideista ovat ^{166}Ho , ^{165}Dy , ^{90}Y , $^{115\text{m}}\text{In}$, ^{52}Fe ja ^{72}Ga , joista ^{166}Ho ja ^{90}Y ovat edullisia. Esimerkkejä sekä terapeuttisiin että diagnostisiin tarkoituksiin käytettävistä radionuklideista ovat ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{175}Yb ja ^{47}Sc , joista ^{153}Sm , ^{177}Lu ja ^{159}Gd ovat edullisia.

Radionuklideja voidaan tuottaa muutamalla tavalla, Ydinreaktorissa nuklidia pommitetaan neutroneilla, jolloin saadaan radionuklidi, esimerkiksi

25



Toinen menetelmä radionuklidien aikaansaamiseksi on nuklidien pommittaminen lineaarisella kiihdyttimellä tai syklotronilla tuotetuilla hiukkasilla. Vielä yksi tapa radionuklidien aikaansaamiseksi on eristää ne fissiotuoteseoksista. Radionuklidin valmistusmenetelmä ei ole ratkaiseva tämän keksinnön kannalta.

Sm_2O_3 :n säteilyttämiseksi ^{153}Sm :n tuottamista varten punnitaan ensin haluttu määrä kohdetta kvartsipulloon,

suljetaan pullo liekillä alipaineessa ja hitsataan se alumiinitölkkin sisään. Tölkkiä säteilytetään haluttu aika, jäähdytetään muutamia tunteja ja avataan kaukokäsittelylaittein säteilykammiossa. Kvartsipullo poistetaan, siirretään käsineillä varustettuun käsittelylaatikkoon ja murskataan lasipulloon, joka sitten suljetaan kumitulpalla ja alumiinihatulla. Sitten pulloon lisätään ruiskulla 1 ml HCl-liuosta (1 - 4 mol/l) Sm_2O_3 :n liuottamiseksi. Kun liukeneminen on tapahtunut, liuos laimennetaan sopivaan tilavuuteen lisäämällä vettä. Liuos poistetaan alkuperäisestä liuotuspullostas, joka sisältää murskatun kvartsipullon kappaleita, ja siirretään ruiskulla puhtaaseen lasiseen seerumipulloon. Tätä liuosta käytetään sitten kompleksin valmistukseen. Samanlaisia menettelyjä käytetään valmistettaessa ^{177}Lu :ää, ^{159}Gd :ää ja ^{166}Ho :a. Kaikkia tämän keksinnön yhteydessä käytettäviä radionuklideja on joko saatavana kaupallisesti tai the University of Missourin, Kolumbia, reaktorista.

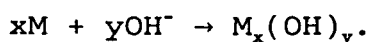
Kun sekoitetaan metalli-ionien vesiliuoksia kaavan (I) mukaista ligandia sisältävien liuosten kanssa, voi muodostua metalli-ionin ja ligandin välinen kompleksi seuraavan yhtälön mukaisesti:



25

Tämän reaktion otaksutaan olevan sillä tavalla tasapainossa, että metallin (M) ja kompleksinmuodostajan eli ligandin (L) pitoisuudet voivat vaikuttaa liuoksessa läsnä olevan spesieksen pitoisuuteen. Vesiliuoksessa voi myös esiintyä kilpailevia sivureaktioita, kuten metallihydroksidin muodostusta:

30



Siksi liuoksen OH^- -pitoisuus, joka on yhteydessä pH-arvoon, on tärkeä huomioon otettava tekijä. Jos pH on liian korkea, metallilla on taipumus muodostaa metallihydroksideja kompleksien sijasta. Alhainen pH voi vaikuttaa haitallisesti myös kompleksinmuodostajiin. Kompleksointi saattaa vaatia yhden tai useamman protonin häviämistä; siksi alhaisen pH:n vallitessa olosuhteet eivät välttämättä ole suotuisat kompleksoitumisen tapahtumiselle. Ligan-
 5 din, radionuklidin ja kompleksin liukoisuusominaisuksiin tulee kiinnittää huomiota. Alueella 5 - 11 oleva pH on
 10 edullinen kompleksoinnin kannalta, mainittuun alueeseen kuitenkin rajoittumatta.

Kelaatinmuodostaja on edellä määritellyn kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä
 15 suola. Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä on helppo valmistaa orgaanisen synteessin alan ammattimiesten tuntemin menetelmin, kuten EP-hakemusjulkaisussa 0 367 223 (9. toukokuuta 1990) esitetyllä menetelmällä.

Tämän keksinnön yhteydessä tässä kuvattuja komplek-
 20 seja ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja pidetään toisiaan vastaavina terapeuttisesti vaikuttavissa koostumuksissa. Fysiologisesti hyväksyttävillä suoloilla tarkoitetaan sellaisten emästen happoadditiosuolajia, jotka muodostavat suolan käytettävän ligandin ainakin yhden hap-
 25 paman ryhmän kanssa eivätkä aiheuta merkittävää haitallista fysiologista vaikutusta annettuna nisäkkäälle hyvän farmakologisen käytännön mukaisina annoksina. Soveltuviin emäksiin kuuluvat esimerkiksi alkalimetalli- ja maa-alka-
 30 limetallihydroksidit, -karbonaatit ja -vetykarbonaatit, kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kalsiumhydroksidi, kaliumkarbonaatti, natriumetykarbonaatti, magnesiumkarbonaatti yms., ammoniakki ja primaariset, sekundaariset ja tertiaariset amiinit yms. Fysiologisesti hyväksyttäviä
 35 suoloja voidaan valmistaa käsittelemällä happo sopivalla emäksellä.

Metalli ja ligandi voidaan yhdistää missä tahansa olosuhteissa, joissa nämä kaksi ainetta pääsevät muodostamaan kompleksin. Yleensä riittää sekoittaminen veteen, joka pH on säädetty (pH:n valinta riippuu valitusta metallista). Useimmat tämän keksinnön yhteydessä käytetyt kompleksit on valmistettu seuraavasti: laitettiin haluttu määrä kaavan (I) mukaista ligandia pulloon ja liuotettiin lisäämällä vettä. Joidenkin korkeampien ligandipitoisuuksien yhteydessä oli välttämätöntä lisätä emästä ligandin liuottamiseksi täydellisesti. Lämmityksen havaittiin myös joissakin tapauksissa olevan hyödyllistä ligandien liuottamiseksi. Sitten ligandiliuokseen lisättiin sopiva määrä edellä kuvatussa varastoliuoksessa olevaa samariumia tai muuta radionuklidia. Tuloksena olevan liuoksen pH säädettiin sitten sopivalle tasolle (tavallisesti 7 - 8). Tämän keksinnön yhteydessä käytettävä kompleksi voi lisäksi olla eri metallien seos, kuten kuvattiin edellä termin "kompleksi" yhteydessä.

Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä on edullista käyttää kompleksia ligandiylimäärän läsnä ollessa. Ligandin ja radionuklidin tai metallin välinen ligandi:metalli-suhde (L:M) on vähintään 1:1. Suhteen L:M yläraja riippuu ligandin toksisuudesta tai radionuklidin ominaisaktiivisuudesta. L:M-suhde on edullisesti vähintään 1:1, edullisesti 1:1 - noin 600:1, edullisemmin 1:1 - noin 300:1, edullisimmin noin 100:1 - noin 300:1. Kun radionuklidia käytetään muodossa, johon ei lisätä kantajaa, voisi suhteen L:M yläraja olla merkittävästi korkeampi, kuten $5 \cdot 10^7:1$.

Tässä käytettynä termi "nisäkäs" tarkoittaa eläimiä, jotka ruokkivat jälkeläisiään rintarauhasten erittämällä maidolla, edullisesti tasalämpöisiä eläimiä, edullisemmin ihmisiä.

Tässä käytettynä termi "farmaseuttisesti hyväksytävä suola" tarkoittaa mitä tahansa kaavan (I) mukaisen

yhdisteen suolaa, joka on riittävän myrkytön käytettäväksi
 nisäkkäiden diagnosoinnissa tai hoidossa. Siten suolat
 ovat tämän keksinnön mukaisesti käyttökelpoisia. Edusta-
 viin esimerkkeihin suoloista, joita muodostetaan tavan-
 omaisin reaktioiden sekä orgaanisista että epäorgaanisista
 lähtöaineista, kuuluvat rikki-, vetykloridi-, fosfori-,
 etikka-, meripihka-, sitruuna-, maito-, maleiini-, fumaa-
 ri-, palmitiini-, kooli-, palmoiini-, lima-, glutamiini-,
 D-kamfori-, glutaari-, glykoli-, ftaali-, viini-, muura-
 hais-, lauriini-, steariini-, salisyyl-, metaanisulfoni-,
 bentseenisulfoni-, sorbiini-, pikriini-, bentsoe-, kaneli-
 ja muiden soveltuvien happojen suolat. Keksinnön piiriin
 kuuluvat myös suolat, joita muodostetaan tavanomaisin
 reaktioiden sekä orgaanisista että epäorgaanisista lähtöai-
 neista, kuten ammonium-, alkalimetalli-, maa-alkalimet-
 alli- tms. ioneista. Erityisen edullisia ovat kaavan (I)
 mukaisten yhdisteiden suolat kalium-, natrium- tai ammo-
 niumionien tai niiden seosten kanssa.

Tämän keksinnön mukaiset formulat ovat kiinteässä
 tai nestemäisessä muodossa, joka sisältää aktiivista ra-
 dionuklidia ligandin kanssa kompleksoituna. Nämä formulat
 voivat olla sellaisen välineistön muodossa, että kyseiset
 kaksi komponenttia (ts. ligandi ja metalli) sekoitetaan
 sopivalla hetkellä ennen käyttöä. Olivatpa formulat ennal-
 ta sekoitettuja tai välineistönä, ne vaativat tavallisesti
 jotakin farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

Keksinnön mukaiset injektoitavissa olevat koostu-
 mukset voivat olla joko suspension tai liuoksen muodossa.
 Sopivien formuloiden valmistuksen yhteydessä ymmärrettä-
 neen, että suolan vesiliukoisuus on yleensä parempi kuin
 happomuodon. Liuosmuodon ollessa kyseessä kompleksi (tai
 haluttaessa erilliset komponentit) liuotetaan fysiologi-
 sesti hyväksyttävään kantajaan. Tällaiset kantajat sisäl-
 tävät sopivaa liuotetta, tarvittaessa säilytettä, kuten
 bentsyylialkoholia, ja puskureita. Käyttökelpoisia liuot-

teita ovat esimerkiksi vesi, alkoholin ja veden seokset, glykolit ja fosfaatti- tai karbonaattiesterit. Tällaiset vesiliuokset sisältävät korkeintaan 50 til-% orgaanista liuotetta.

5 Injektoitavissa olevat suspensiot ovat keksinnön mukaisia koostumuksia, jotka vaativat kantajaksi nestemäistä suspendointiväliainetta apuaineiden kera tai ilman niitä. Suspendointiväliaine voi olla esimerkiksi polyvinyyli-
 10 pyrrolidonin vesiliuos, inertti öljy, kuten kasviöljy, pitkälle jalostettu mineraaliöljy tai karboksimeetylliselluloosan vesiliuos. Soveltuvia fysiologisesti hyväksyttäviä apuaineita, jos niitä tarvitaan kompleksin pitämiseksi suspendoituneena, voidaan valita sakeutusaineiden, kuten karboksimeetylliselluloosan, polyvinyyli-
 15 pyrrolidonin, gelatiinin ja alginaattien joukosta. Monet pinta-aktiivisuusaineet, esimerkiksi lesitiini, alkyylifenoli, polyetyleenioksidiadditiot tuotteet, naftaleenisulfonaatit, alkyylibentseenisulfonaatit ja polyoksietyleenisorbitaaniesterit, ovat myös käyttökelpoisia suspendointiaineina.

20 Monet aineet, jotka vaikuttavat nestemäisen suspendointiväliaineen hydrofiilisyyteen, tiheyteen ja pintajännitykseen, voivat olla avuksi injektoidavissa olevien suspensoiden valmistuksessa yksittäistapauksissa. Esimerkiksi silikonivaahdonalentajat, sorbitoli ja sokerit ovat kaikki
 25 käyttökelpoisia suspendointiaineita.

 Hoitoon käytetään "vaikuttava määrä" formulaa. An-
 nos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan. Vaikka tämän keksinnön mukaisilla formuloilla voidaan toteuttaa *in vitro*-
 30 diagnostiikkaa, myös *in vivo*-diagnostiikka, jossa käytetään tämän keksinnön mukaisia formuloita, on keksinnön ajatuksen mukaista. Tässä kuvattava keksintö tarjoaa
 35 keinoon viedä terapeutti määrän radioaktiivisuutta pehmytkudoskasvaimiin. Voi kuitenkin olla myös toivottavaa antaa "terapeutista pienempi" määrä radionuklidin kohtalon määrittämiseksi skintillaatiokameran avulla ennen te-

rapeuttisen annoksen antoa tai diagnostisten kuvien ollessa haluttu tulos. Terapeuttisia annoksia annetaan riittävää määrää kivun vähentämiseksi ja/tai kasvaimen kasvun estämiseksi ja/tai kasvainten taantumisen aikaansaamiseksi ja/tai kasvaimen tappamiseksi. Halutun terapeuttisen annoksen vaatimat radionuklidimäärät määritetään kokeellisesti ja optimoidaan kunkin määrätyn koostumuksen kohdalla. Terapeuttisen annoksen antamisen vaatima radioaktiivisuusmäärä vaihtelee kulloinkin käytettävän koostumukset mukaan. Annettava koostumus voidaan antaa yhdellä hoitokerralla tai jakaa muutamiin osiin ja antaa eri aikoina. Koostumuksen anto osa-annoksina voi mahdollistaa muun kuin kohdekudoksen vahingoittumisen minimoinnin. Tällainen anto useina annoksina voi olla tehokkaampaa.

Tämän keksinnön mukaisia koostumuksia voidaan käyttää yhdessä muiden aktiivisten aineiden ja/tai aineosien kanssa, jotka edistävät koostumusten terapeuttista tehoa ja/tai helpottavat koostumusten antoa.

Tutkimukset erilaisten radionuklidien kvalitatiivisen biologisen jakautumisen määrittämiseksi tehtiin injektioimalla koostumuksia kääpiösikoihin, joilla oli spontaanisti esiintyviä melanoottisia leesioita. Vertailuaineena käytettiin ⁶⁷Ga-sitraattia ja sitä annettiin samalla tavalla kuin tutkittavia näytteitä.

Haluamatta sitoutua mihinkään teoriaan otaksutaan, että tämän keksinnön edulliset tulokset saadaan aikaan sen ansiosta, että mahdollinen vastaanotto tapahtuu ensisijaisesti kasvaimeen. Mekanismi, jolla kasvainkudos ottaa vastaan radionuklidia, ei ole selvillä. Joitakin ehdotettuja mekanismeja ovat seuraavat:

a) epätasapaino veren syötössä valitimoiden kautta kasvaimeen ja laskimoiden kautta tapahtuvassa poistossa kasvaimesta. Vähentynyt poistuminen laskimoiden kautta johtaisi materiaalipitoisuuden kasvuun kasvainmassassa.

b) Poistuminen kasvaimesta imusuoniston kautta voi olla heikentynyt.

c) Voi tapahtua epäspesifistä sitoutumista proteiiniin kasvaimen sisällä.

5 d) Kasvaimen lähellä esiintyy tavallisesti tulehdusreaktiota, ja tämä voi johtaa radionuklidin erilaiseen pitoisuuteen kasvaimen sisällä.

e) Joidenkin kasvainten yhteydessä voi esiintyä metallotioneeiinia, raskasmetalleja sitovaa proteiinia.

10 f) Vastaanottoon voi vaikuttaa useita mekanismeja.

Vaikka kompleksin toimintamekanismi on vielä tuntematon, tämä keksintö tarjoaa käyttöön kompleksin, joka mahdollistaa radionuklidin kohdentumisen kasvaimeen ja vähäisen vastaanoton mmuihin kudoksiin, esimerkiksi maksaan.

15 Seuraavassa määritellään joitakin termejä, joita käytetään kaikkialla tässä tekstissä.

Sanasto:

kons. = konsentroidu

20 g = gramma(a)

mg = milligramma(a)

mCi = millicurie(ta)

IDA = iminodietikkahappo

25 bis-IDA = 2,6-bis[N,N-bis(karboksimetyyli)aminometyyli]-4-(asetamido)fenoli

bis-IDA-NH₂ = 2,6-bis[N,N-bis(karboksimetyyli)aminometyyli]-4-aminofenoli

mono-IDA = 2-[N,N-bis(karboksimetyyli)aminometyyli]-4-(asetamido)fenoli

30 Sm = samarium

Ho = holmium

Yb = ytterbium

Y = yttrium

Gd = gadolinium

35 Lu = lutetium

In = indium

Sc = skandium

Fe = rauta

Ga = gallium

5 kelaatinmuodostaja = ligandi

kompleksi = kelaatti

L:M = ligandin ja metallin välinen moolisuhde

Keksintöä valaistaan tarkemmin seuraavin esimerkein, jotka on tarkoitettu kuvaamaan keksintöä puhtaasti
10 esimerkinomaisesti.

Lähtöaineiden valmistus

Esimerkki A: Bis-IDA:n valmistus

Vesijäähdytteisellä palautusjäähdyttimellä, mekaanisella sekoittimella, termostaatilla varustetulla lämpömittarilla ja lisäyssuppilolla varustettuun pulloon lisättiin 50 g deionisoitua vettä, 64,0 g (0,47 mol) 89-%:ista IDA:a ja 60,1 g 50-%:ista NaOH-vesiliuosta. Seos kuumentettiin sekoittaen lämpötilaan 55 °C. Lisäyssuppiloon laitettiin 35,0 g (0,43 mol) 37 % formaldehydiä sisältävää vesiliuosta ja lisättiin se seokseen 30 min:n aikana. Seosta pidettiin 1 tunti lämpötilassa 55 °C, jäähdytettiin se ja siirrettiin lisäyssuppiloon. Edellä kuvatulla tavalla varustettuun 500 ml:n pulloon lisättiin 31,0 g (0,20 mol) 98-%:ista 4-asetamidofenolia, 50 g deionisoitua vettä ja 15,5 g 50-%:ista NaOH-vesiliuosta. Seos kuumentettiin sekoittaen suunnilleen lämpötilaan 65 °C ja lisättiin formaldehydi-IDA-additiotuotelios tunnin aikana. Reaktioseosta pidettiin lämpötilassa 65 °C vielä 12 tuntia ja jäähdytettiin se. Lisättiin 96 g konsentroitua HCl:a ja reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti. Liuoksen annettiin seistä muutamia viikkoja, erotettiin kiteinen kiinteä aine suodattamalla, pestiin se deionisoidulla vedellä ja kuivattiin alipaineuunissa lämpötilassa 65 °C muutama tunti. Saatiin noin 48 g bis-IDA:a, jonka rakenne varmistettiin protoni- ja hiili-NMR:llä.
35

Esimerkki B: Mono-IDA:n valmistus

Vesijäähdytteisellä palautusjäähdyttimellä, mekaanisella sekoittimella, termostaatilla varustetulla lämpömittarilla ja lisäyssuppilolla varustettuun pulloon lisättiin 35,3 g deionisoitua vettä, 35,3 g (0,26 mol) 89-%:ista IDA:a ja 39,1 g 50-%:ista NaOH-vesiliuosta. Seos kuumennettiin sekoittaen lämpötilaan 55 °C. Lisäyssuppiloon laitettiin 21,5 g (0,27 mol) 37 % formaldehydiä sisältävää vesiliuosta ja lisättiin se seokseen 15 min:n aikana. Seosta pidettiin 45 min lämpötilassa 55 °C, jäähdytettiin se ja siirrettiin lisäyssuppiloon. Edellä kuvatulla tavalla varustettuun 500 ml:n pulloon lisättiin 38,7 g (0,25 mol) 98-%:ista 4-asetamidofenolia, 35,3 g deionisoitua vettä ja 12,2 g 50-%:ista NaOH-vesiliuosta. Seos kuumennettiin sekoittaen suunnilleen lämpötilaan 65 °C ja lisättiin formaldehydi-IDA-additiotuotelius 30 min:n aikana. Reaktioseosta pidettiin lämpötilassa 65 °C vielä 12 tuntia ja jäähdytettiin se. Lisättiin 55,5 g konsentroitua HCl:a ja reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti. Liuoksen annettiin seistä muutamia viikkoja, erotettiin kiteinen kiinteä aine suodattamalla, pestiin se deionisoidulla vedellä ja kuivattiin alipaineuunissa lämpötilassa 65 °C muutama tunti. Saatiin noin 17,5 g mono-IDA:a, jonka rakenne varmistettiin protoni-NMR:llä.

Esimerkki C: Bis-IDA-NH₂:n valmistus

Vesijäähdytteisellä palautusjäähdyttimellä, mekaanisella sekoittimella ja kuumennusvaipalla varustettuun pulloon lisättiin 5,10 g esimerkissä A valmistettua bis-IDA:a. Pulloon lisättiin 21,0 g konsentroitua HCl:a. Tuloksena olevaa liuosta refluksoitiin sekoittaen 1 tunti. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin vaaleankeltaisina kiteinä 5,78 g bis-IDA-NH₂:a hydrokloridisuolan muodossa. Rakenne varmistettiin protoni- ja hiili-NMR:llä.

Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki 1

Punnittiin 43,0 mg bis-IDA:a 5 ml:n lasipulloon ja lisättiin 2,38 ml liuosta, joka sisälsi $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l SmCl_3 :a HCl-liuoksessa (0,1 mol/l), ja 0,62 ml liuosta, joka sisälsi $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l $^{153}\text{SmCl}_3$:a HCl-liuoksessa (0,1 mol/l). pH säädettiin alueelle 7 - 8 käyttämällä 50-%:ista NaOH-liuosta. Lopullisen liuoksen aktiivisuus oli noin 3,5 mCi/noin 3,0 ml, ja ligandi:metalli-suhde oli noin 300:1.

Esimerkki 2

Punnittiin 90,0 mg mono-IDA:a 5 ml:n lasipulloon ja lisättiin 2,5 ml liuosta, joka sisälsi $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l SmCl_3 :a HCl-liuoksessa (0,1 mol/l), ja 0,5 ml liuosta, joka sisälsi $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l $^{153}\text{SmCl}_3$:a HCl-liuoksessa (0,1 mol/l). pH säädettiin alueelle 7 - 8 käyttämällä 50-%:ista NaOH-liuosta. Lopullisen liuoksen aktiivisuus oli noin 3,9 mCi/noin 3,0 ml, ja ligandi:metalli-suhde oli noin 300:1.

Esimerkki 3

Punnittiin 28,6 mg bis-IDA:a 5 ml:n lasipulloon ja lisättiin 2,0 ml liuosta, joka sisälsi $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l SmCl_3 :a ja hyvin pienen määrän ^{153}Sm :a HCl-liuoksessa (0,1 mol/l). pH nostettiin alueelle 13 - 14 käyttämällä 50-%:ista NaOH-liuosta. Sitten pH säädettiin alueelle 7 - 8 HCl:lla. Lopullisen liuoksen aktiivisuus oli noin 2 mCi/ml, ja ligandi:metalli-suhde oli noin 100:1.

Esimerkki 4

Punnittiin 5,7 mg bis-IDA:a 5 ml:n lasipulloon ja lisättiin 2,0 ml liuosta, joka sisälsi $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l SmCl_3 :a ja hyvin pienen määrän ^{153}Sm :a HCl-liuoksessa (0,1 mol/l). pH säädettiin alueelle 7 - 8 esimerkissä 3 kuvatulla menettelyllä. Lopullisen liuoksen aktiivisuus oli noin 4 mCi/noin 2 ml, ja ligandi:metalli-suhde oli noin 20:1.

Esimerkki 5

Punnittiin 117,7 mg bis-IDA-NH₂:a 5 ml:n lasipulloon ja lisättiin 2,0 ml liuosta, joka sisälsi $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l SmCl₃:a ja hyvin pienen määrän ¹⁵³Sm:a HCl-liuoksessa (0,1 mol/l). pH säädettiin arvoon 7 käyttämällä NaOH-liuosta (85 µl 50-%:ista NaOH-liuosta). Lopullisen liuoksen aktiivisuus oli noin 2 mCi/noin 1 ml, ja ligandi:metalli-suhde oli noin 300:1.

Esimerkki 6

Punnittiin 5,458 g bis-IDA:a 100 ml:n dekantterilasiin ja lisättiin sekoittaen 44,95 ml NaOH-liuosta (1,0 mol/l). Kun kiinteä aine oli kokonaan liuennut, keltainen liuos siirrettiin kvantitatiivisesti 50 ml:n mittapulloon ja täytettiin deionisoidulla vedellä. Liuos suodatettiin 0,22 µm:n suodattimen läpi 100 ml:n dekantterilasiin. Tämä liuos jaettiin 10 ml:n seerumipulloihin (2,3 ml kuhunkin pulloon). Kukin pullo sisälsi 0,54 mol bis-IDA:a ja 2,043 mmol NaOH:a. Täytettiin 20 pulloa, pakastettiin niiden sisällöt, kylmäkuivattiin ne ja suljettiin sitten pullot alipaineessa, jolloin saatiin välineistöpakkaus.

Aineiden saattamiseksi käyttömuotoon lisätään ruiskulla 6,0 ml liuosta, joka sisältää $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l SmCl₃:a HCl-liuoksessa (0,1 mol/l), ja lisätään haluttu määrä, tyypillisesti 20 - 30 mCi ¹⁵³Sm:a. Pulloa ravistetaan liukenemisen varmistamiseksi ja tarkistetaan, että lopullinen pH on 7 - 8. Aine on sitten valmis injektoitavaksi eläimeen.

Biologiset esimerkit**Esimerkki I**

Esimerkeissä 1 - 6 valmistettuja liuoksia injektointiin laskimonsisäisesti kääpiösikoihin, joilla on luonnostaan melanoottisia leesioita. Injektointiin käytetyn näyteliuoksen tilavuus oli 0,5 - 1,0 ml, ja se sisälsi 1 - 2 mCi ¹⁵³Sm:a. Sikojen koko elimistöstä tehtiin lasken-

ta välittömästi injektoinnin jälkeen ja uudelleen 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua. Kuvat (oikealta sivulta, vasemmalta sivulta ja selkäpuolelta) otettiin 4, 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua.

5 Kolme tutkijaa arvioi riippumattomasti 24 tunnin kuluttua otetuista kuvista ^{153}Sm :n vastaanoton luuhun, maksaan ja kasvaimeen. ^{153}Sm :n vastaanotto eri kudoksiin arvosteltiin seuraavalla asteikolla:

- 10 0 - ei havaittavissa olevaa vastaanottoa
 1 - vähäinen vastaanotto (mitätön)
 2 - kohtalainen vastaanotto (keskinkertainen)
 3 - selvä vastaanotto (korkea)

Seuraavassa taulukossa käytettiin kolmen tutkijan riippumattomasti antamien arvosanojen keskiarvoa.

15

Taulukko I

	Yhdis- tettä vast. esim.	Ligandin ja metal- lin väli- nen suhde	Reten- tio ko- ko eli- mistös- sä (%) (24 h)	Vastaan- otto luuhun	Vastaan- otto maksan	Vastaan- otto kas- vaimeen (sijain- ti)
5						
10	4 ^a	20	55,2	2,67	3,00	0,00 (vasen etu- polvi) 0,00 (vas. polvi)
15	4 ^a	20	48,2	1,67	2,00	2,00 (oikea korva)
	3 ^a	100	42,9	2,67	1,33	0,00 (oikea polvi)
20	3 ^a	100	37,1	2,67	0,00	3,00 (vasen ris- tiluu) 2,00 (nenä, oikea puoli)
25	1 ^a	300	29,5	3,00	0,67	3,00 (niska) 2,00 (rintakehä, oikea puoli)
30						2,00 (vasen puoli)
	1 ^a	300	40,1	2,67	0,67	0,67 (pää, oikea puoli)

Taulukko I - jatkuu

	Yhdis- tettä vast. esim.	Ligandin ja metal- lin väli- nen suhde	Reten- tio ko- ko eli- mistös- sä (%) (24 h)	Vastaan- otto luuhun	Vastaan- otto maksaan	Vastaan- otto kas- vaimeen (sijain- ti)
5						
10	2 ^b	300	60,7	1,33	2,00	0,00 (pää, oikea puoli) 0,00 (tyh- jenevä sol- muke)
15	2 ^b	300	46,6	2,33	1,00	3,00 (niska) 0,00 (rin- takehä, oi- kea puoli)
20	5	300	46,7	2,75	0,50	2,00 (kes- kiviiva, lantion alue)
25	5	300	46,5	2,75	0,50	2,00 (pää) 0,50 (va- semman kin- tereen si- säpuoli)
	5	300	48,9	2,75	0,25	2,00 (kes- kiviiva, lavan alue)
30	6 ^c	300	40,0	2,50	0,50	0,75 (oikea korva)

Taulukko I - jatkuu

	Yhdis- tettä vast. esim.	Ligandin ja metal- lin väli- nen suhde	Reten- tio ko- ko eli- mistös- sä (%) (24 h)	Vastaan- otto luuhun	Vastaan- otto maksaan	Vastaan- otto kas- vaimeen (sijain- ti)
5						
10	6°	300	33,5	2,50	0,25	2,25 (kes- kiviiva, kaulan alue)
15	6°	300	42,5	2,75	0,00	0,50 (oikea kyynärpää)

a = Bis-IDA-ligandi ^{153}Sm :n kanssa

b = Mono-IDA-ligandi ^{153}Sm :n kanssa

c = Bis-IDA-välineistö, palautettu käyttökuuntoon

% = prosenttia injektoidusta annoksesta

20

Edellä esitetyt tulokset osoittavat, että tämän keksinnön mukaisten kompleksien ollessa kyseessä radionuk-
lidi kohdentuu kasvaimeen. Erityisesti ligandi:metalli-
suhteen ollessa korkea retentio koko elimistössä ja vas-
taanotto maksaan alenevat merkittävästi. Näiden vastaanot-
toerojen ansiosta kuvat paranevat valtavasti injektoiden
kohdalla, joissa ligandi:metalli-suhde on korkeampi.

25

Vertailuesimerkki A

Käytettäessä ^{67}Ga -sittraattia (ostettu Syncorilta)
samanlaisessa menettelyssä kuin esimerkissä 5, saatiin
seuraavassa taulukossa esitettävät tulokset:

30

Taulukko A

	Esim.	Retentio koko eli- mistössä	Vastaan- otto luu- hun (72 h)	Vastaan- otto mak- saan (72 h)	Vastaan- otto kas- vaimeen (sijainti)
5	A	98,5	1,00	3,00	0,00 (vasen ristiluu)
10	A	96,7	1,00	2,67	0,33 (oikea korva) 1,67 (tyhje- nevä solmu- ke)
15	A	97,1	1,00	3,00	3,00 (pää, vasen puoli) 3,00 (rinta- kehä, oikea puoli)
20					2,00 (vasen polvi)

% = prosenttia injektoidusta annoksesta

- 25 ⁶⁷Ga-sitraatti ei missään vaiheessa poistunut so-
lunulkoisesta nesteestä, ja sen vastaanotto maksaan oli
hyväksyttävää suurempi. Vaikka havaittiin vastaanottoa
kasvaimeen, vastaanottoaste oli samanlainen kuin vas-
taanottoaste muihin kuin kohdekudoksiin, mikä teki
30 kasvainkuvasta lähes mahdollottoman erottaa suuresta tausta-
aktiivisuudesta.

Esimerkki II

- Villakoiraa, jolla oli vasemmassa alaleuassa suu-
melanooma, joka oli muodostanut etäpesäkkeen alueen imu-
35 solmukkeeseen, hoidettiin antamalla noin 3 mCi ¹⁵³Sm:a käyt-

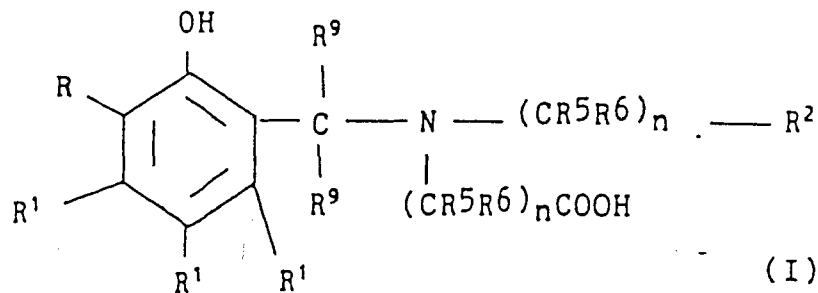
tökuntoon saatetusta esimerkin 6 mukaisesta välineistöstä käsin. Gammakuvat osoittavat selvästi ^{153}Sm :n vastaanoton imusolmukkeeseen.

Esimerkki III

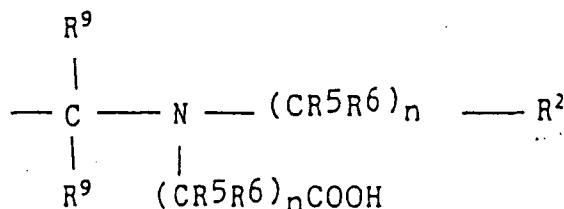
- 5 Skotlanninterrieriä, jolta oli kirurgisesti poistettu uusiutuva melanooma vasemmasta kyljestä, hoidettiin antamalla noin 3 mCi ^{153}Sm :a käyttökuntoon saatetusta esimerkin 6 mukaisesta välineistöstä käsin. Gammakuvat osoittavat selvästi ^{153}Sm :n vastaanoton leikkauskohtaan.
- 10 Keksinnön muut suoritusmuodot lienevät ilmeisiä ammattimiehille tämän hakemuksen tarkastelun tai tässä esitetyn keksinnön käytännön toteutuksen perusteella. Tarkoituksena on, että selitystä ja esimerkkejä pidetään vain esimerkinomaisina ja keksinnön todellinen suoja-ala ja
- 15 henki osoitetaan seuraavin patenttivaatimuksin.

Patenttivaatimukset:

1. Metallifenolikarboksylaattiligandikompleksi
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa metalli-ioni on ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{159}Gd , ^{177}Lu , ^{111}In , $^{115\text{m}}\text{In}$, ^{175}Yb , ^{47}Sc , ^{165}Dy , ^{52}Fe , ^{72}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , Gd tai Fe ja ligandilla on kaava (I),



jossa R on vetyatomi, $-\text{COOH}$, R^1 tai ryhmä



*allekirjoitus:
as. väistäm.
pöytä!*

R^1 on riippumattomasti vetyatomi, C_{1-18} -alkyyli, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{CR}^5\text{R}^6\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{OR}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^5-\text{OR}^7$, $-\text{C}=\text{NR}^5$, $-\text{N}=\text{CR}^5\text{R}^6$, $-\text{NCS}$, $-\text{N}=\text{O}$ tai $-\text{N}^+\text{R}^5\text{R}^6\text{R}^7$ ja R^1 voi liittyä yhteen toisen ryhmän R^1 kanssa, jolloin muodostuu tyydyttynyt tai tyydyttymätön rengas;

jolloin R^4 on vetyatomi, C_{1-18} -alkyyli-ryhmä tai $-\text{CO}(\text{CH}_2)_y\text{CH}_3$, jossa y on kokonaisluku 0 - 17;

kukin ryhmistä R^5 , R^6 , R^7 ja R^8 on riippumattomasti vetyatomi, C_{1-18} -alkyyli-ryhmä, aryyli-ryhmä tai aryyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä;

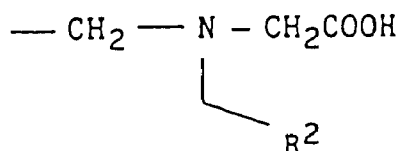
R^2 on $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ tai $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$;

5 R^9 on riippumattomasti vetyatomi, $-\text{COOH}$, C_{1-18} -alkyyli-ryhmä, aryyli-ryhmä tai aryyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä;

n on kokonaisluku 1, 2 tai 3.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen komplekssi, jossa R^1 on $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$ tai C_{1-18} -alkyyli.

10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen komplekssi, jossa R on ryhmä



15

jossa R^2 on patenttivaatimuksen 1 mukainen ryhmä.

20

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen komplekssi, jossa R^1 on asemassa 4 ja $-\text{NHCOCH}_3$ ja R^2 on $-\text{COOH}$, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

25

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen komplekssi, jossa R^1 on asemassa 4 ja $-\text{NH}_2$ ja R^2 on $-\text{COOH}$, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen komplekssi, jossa R on vety.

30

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen komplekssi, jossa R^1 on asemassa 4 ja $-\text{NHCOCH}_3$ ja R^2 on $-\text{COOH}$, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen komplekssi, jossa ligandin ja metallin välinen suhde on vähintään 1:1.

35

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen komplekssi, jossa ligandin ja metallin välinen suhde on 1:1 - 600:1.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen kompleksi, jossa ligandin ja metallin välinen suhde on 1:1 - 300:1.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen kompleksi, jossa ligandin ja metallin välinen suhde on 100:1 - 300:1.

5 12. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen kompleksi, jossa metallia käytetään muodossa, johon ei ole lisätty kantajaa.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen kompleksi, jossa ligandin ja metallin välinen suhde on $5 \cdot 10^7:1$.

10 14. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 7 mukainen kompleksi, jossa metalli on ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{111}In , ^{90}Y , ^{175}Yb , ^{67}Ga , Gd tai Fe.

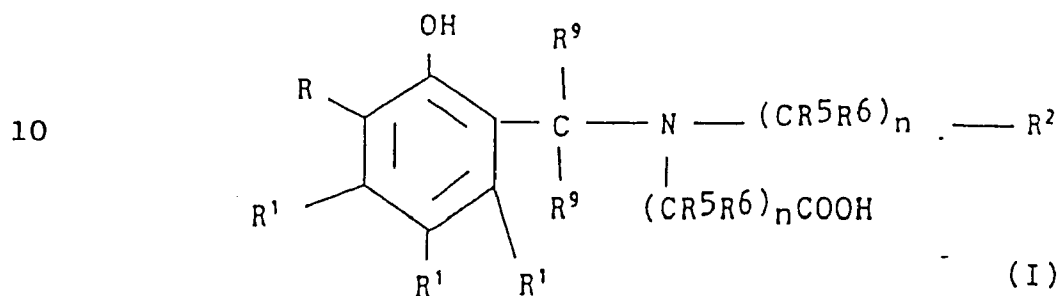
15 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen kompleksi, jossa metalli on ^{153}Sm .

16. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksen 1 - 15 mukaisen metalli-fenolikarboksyalaattiligandikompleksin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että metalli saatetaan kosketukseen ligandin kanssa.

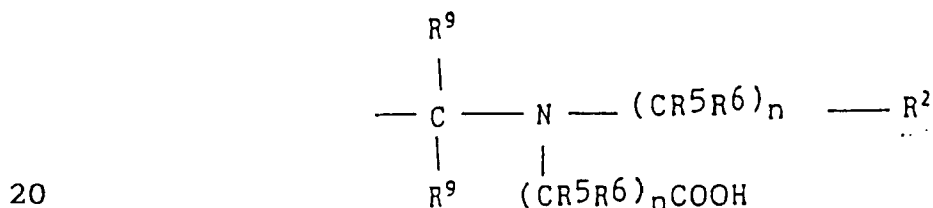


Patentkrav:

1. Metall-fenolkarboxylatligandkomplex eller dess farmaceutiskt godtagbara salt, vari metalljonen är ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y, ¹⁵⁹Gd, ¹⁷⁷Lu, ¹¹¹In, ^{115m}In, ¹⁷⁵Yb, ⁴⁷Sc, ¹⁶⁵Dy, ⁵²Fe, ⁷²Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, Gd eller Fe och liganden har formeln



- vari R är en väteatom, -COOH, R¹ eller gruppen



- R¹ är självständigt en väteatom, C₁₋₁₈-alkyl, -Cl, -Br, -I, -N(R⁴)₂, -NR⁸C(O)CR⁵R⁶R⁷, -N(OR⁵)C(O)R⁶, -N(O)R⁵R⁶, -NR⁵-NR⁶R⁷, -NR⁵C(O)NR⁶R⁷, -NO₂, -OR⁵, -OC(O)R⁵, -OC(O)OR⁵, -CN, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -NR⁵-OR⁷, -C=NR⁵, -N=CR⁵R⁶, -NCS, -N=O eller -N¹R⁵R⁶R⁷ och R¹ kan förbindas med en annan R¹-grupp för bildande av en mättad eller omättad ring;

- varvid R⁴ är en väteatom, en C₁₋₁₈-alkylgrupp eller -CO(CH₂)_yCH₃, vari y är ett heltal 0 - 17;

- R⁵, R⁶, R⁷ och R⁸ är självständigt en väteatom, C₁₋₁₈-alkyl, aryl eller aryl-C₁₋₄-alkyl;

- R² är -COH, -CH₂OH eller -CH(CH₃)OH;

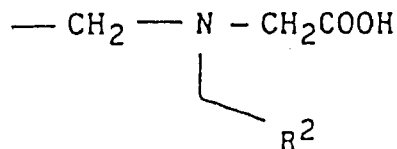
- R⁹ är självständigt en väteatom, -COOHG, C₁₋₁₈-alkyl, aryl eller aryl-C₁₋₄-alkyl;

- n är ett heltal 1, 2 eller 3;

2. Komplex enligt patentkravet 1, vari R^1 är $-N(R^4)_2$, $-NHCOCH_3$ eller C_{1-18} -alkyl.

3. Komplex enligt patentkravet 1, vari R är gruppen

5



vari R^2 är såsom definierats i patentkravet 1.

10

4. Komplex enligt patentkravet 3, vari R^1 står i 4-positionen och är $-NHCOCH_3$ och R^2 är $-COOH$, eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

5. Komplex enligt patentkravet 3, vari R^1 står i 4-positionen och är $-NH_2$ och R^2 är $-COOH$, eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

15

6. Komplex enligt patentkravet 1, vari R är väte.

7. Komplex enligt patentkravet 6, vari R^1 står i 4-positionen och är $-NHCOCH_3$ och R^2 är $-COOH$, eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

20

8. Komplex enligt något av patentkraven 1 - 7, vari förhållandet ligand/metall är åtminstone 1:1.

9. Komplex enligt patentkravet 8, vari förhållandet ligand/metall är 1:1 - 600:1.

10. Komplex enligt patentkravet 9, vari förhållandet ligand/metall är 1:1 - 300:1.

25

11. Komplex enligt patentkravet 10, vari förhållandet ligand/metall är 100:1 - 300:1.

12. Komplex enligt något av patentkraven 1 - 7, vari metallen används i en form utan tillsatt bärare.

30

13. Komplex enligt patentkravet 12, vari förhållandet ligand/metall är $5 \times 10^7:1$.

14. Komplex enligt något av patentkraven 1 - 7, vari metallen är ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{111}In , ^{90}Y , ^{175}Yb , ^{67}Ga , Gd eller Fe.

15. Komplex enligt patentkravet 14, vari metallen är ^{153}Sm .

16. Förfarande för framställning av ett metall-fenolkarboxylatligandkomplex enligt något av patentkraven 1 - 15, k ä n n e t e c k n a t därav, att metallen kontaktas med liganden.

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
924362	C07C 233/43

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
X	EP-A 367223 (C07C 233/54)	
X	FR-B 1242901 (A01n)	
X	GB-B 718509 (Cl. 2(3))	
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys 8.11.1999	Tutkija <i>Eira Ylilampi</i> Eira Ylilampi	