

⑤

Int. Cl.: A 61 k, 27/04

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑥

Deutsche Kl.: 30 h, 2/01

Behördenregister

⑩

Offenlegungsschrift 2 329 168

⑪

Aktenzeichen: P 23 29 168.1

⑫

Anmeldetag: 5. Juni 1973

⑬

⑭

Offenlegungstag: 3. Januar 1974

Ausstellungspriorität: —

⑳

Unionspriorität

㉑

Datum: 5. Juni 1972

㉒

Land: V. St. v. Amerika

㉓

Aktenzeichen: 259679

㉔

Bezeichnung: Pharmazeutisches Präparat aus mit ^{99m}Tc-Technetium markiertem makroaggregiertem menschlichem Serumalbumin

㉕

Zusatz zu: —

㉖

Ausscheidung aus: —

㉗

Anmelder: Medi-Physics Inc., Emeryville, Calif. (V.St.A.)

Vertreter gem. § 16 PatG. Ruschke, H., Dr.-Ing.; Ruschke, H.E., Dipl.-Ing.;
Ruschke, O., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

㉘

Als Erfinder benannt: Winchell, Harry S., Lafayette; Barak, Morton; Fleet III., Parmer van;
Walnut Creek; Calif. (V.St.A.)

DT 2329168

2329168

PATENTANWÄLTE
Dr.-Ing. HANS RUSCHKE
Dipl.-Ing. OLAF RUSCHKE
Dipl.-Ing. HANSE RUSCHKE
1 BERLIN 33
Auguste-Viktoria-Straße 65

M 3285
Dr.Ve/G.

MEDI - Physics Inc., Emeryville, California, V.St.A.

Pharmazeutisches Präparat aus mit 99m-Technetium markier-
tem makroaggregiertem menschlichem Serumalbumin

Die Erfindung bezieht sich in allgemeiner Hinsicht auf mit 99m-Technetium markierte pharmazeutische Präparate, die zur szintigraphischen Organabbildung geeignet sind und im spezielleren auf ein verbessertes Makroaggregat aus mit 99m-Technetium markiertem menschlichem Serumalbumin (MSA), das besonders zur Lungenabbildung geeignet ist.

Hauptziel der Erfindung ist die Herstellung eines Makroaggregats aus unmittelbar mit 99m-Technetium markiertem MSA mit einer für die Lungenabbildung geeigneten Teilchengrösse.

Nach einem weiteren Ziel der Erfindung soll ein Verfahren zur unmittelbaren Herstellung von mit Technetium markierten MSA-Makroaggregaten mit einer vorbestimmten Teilchengrösse geschaffen werden, bei denen das 99m-Technetium fest an einen makroaggregierten MSA-Zinn-II-Komplex gebunden ist.

Nach noch einem Ziel der Erfindung sollen ein abgepacktes Zinn-II-MSA-Grundreagens zur Herstellung des markierten Makroaggregats und ein einfaches Verfahren zur Verwendung des Reagens

309881/1079

mit im allgemeinen zur Verfügung stehenden physiologischen ^{99m}Tc -Technetiumperotechnetatsalzlösungen zur Verfügung gestellt werden.

Weitere Ziele und Merkmale der Erfindung sind der nachfolgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen des markierten Makroaggregats, des abgepackten Reagens und der Verfahren zur Herstellung des markierten Makroaggregats und des abgepackten Reagens zu entnehmen.

Obwohl es bekannt ist, dass Albumin mit reduziertem ^{99m}Tc -Technetium markiert und dann zu Teilchengrößen wärmeaggregiert werden kann, die für eine Lungenabbildung geeignet sind, war die bisher bekannte ^{99m}Tc -Technetium-Markierung nicht fest an MSA gebunden, sondern wurde von diesem leicht gelöst bzw. eluiert. Das Aggregieren von schon markiertem MSA führte zu einer breit gestreuten Teilchengrößenverteilung, die wegen der Radioaktivität und der kurzen Halbwertszeit nicht leicht begrenzt oder auf eine optimale Grösse für eine besondere Anwendung eingestellt werden konnte.

Demgegenüber wird das mit ^{99m}Tc -Technetium markierte Makroaggregat der Erfindung unmittelbar unter Verwendung eines schon makroaggregierten MSA-Zinn-II-Grundreagens, dessen Teilchen eine optimale Grösse für eine besondere Anwendung, wie z.B. für die Lungenabbildung, haben, hergestellt. Das Reagens wird einfach einer im allgemeinen erhältlichen physiologischen ^{99m}Tc -Technetiumperotechnetatlösung unter Bildung eines in geeigneter Weise markierten Komplexes zugegeben. Der radioaktive Bestandteil ist fest gebunden und wird nicht leicht aus dem teilchenförmigen Komplex gelöst bzw. eluiert. Das nach dem vorstehenden Verfahren hergestellte abgepackte Reagens hat eine Lebensdauer in der Größenordnung von mindestens drei bis vier Monaten. Der suspendierte teilchenförmige Komplex des beschriebenen Reagens und das endgültige pharmazeutische Präparat wei-

309881/1079

sen in der Hauptsache eine Teilchengrösse in dem Bereich von 10 bis 90 μm auf, wobei keine Teilchen grösser als 100 μm sind. Die Teilchen können jedoch leicht auf irgendeinen vorbestimmten Teilchengrössenbereich eingestellt werden.

Das Reagens enthält eine physiologische Lösung eines teilchenförmigen Komplexes von makroaggregiertem MSA und zweiwertigem Zinn, der nach dem folgenden Verfahren hergestellt wird:

200 ml eines 0,1 normalen Acetatpuffers und 1800 ml von normaler physiologischer Kochsalzlösung werden in einem Makroaggregationskolben eingetragen, das Lösungsgemisch wird auf Siedetemperatur erwärmt, und Stickstoffgas wird durch das Lösungsgemisch, nachdem sich dieses abgekühlt hat, geleitet, um Sauerstoff zu entfernen. Der Aggregationskolben wird verschlossen und sterilisiert. Nach dem Abkühlen des Lösungsgemischs auf Raumtemperatur wird 1 g menschliches Serumalbumin (salzarm, USP) in 4 ml (250 mg/ml) in der Lösung in dem Aggregationskolben dispergiert, und der Kolbeninhalt wird dann gründlich durchmischt. Der erhaltene pH-Wert liegt etwas über dem isoelektrischen Punkt von MSA, d.h. bei 5,2 bis 5,4. Der Kolben wird dann in ein siedendes Salzwasserbad von 108°C eingetaucht und dort 8 Minuten lang unter konstantem Rühren gehalten, um das Albumin unter Bildung einer Makroaggregatdispersion zu koagulieren.

Der Kolben wird aus dem Bad entfernt, und es werden 200 ml von 1 bis 10 mMol Zinn-II-chloridkolloid in pyrogenfreiem Wasser zugegeben, und der Kolbeninhalt wird unter fortwährendem Rühren gekühlt. 10 Minuten nach der Zugabe des Zinn-II-kolloids wird der Aggregationskolben in ein Eisbad gebracht, und unter fortwährendem Rühren wird so das Abkühlen auf Raumtemperatur beschleunigt. Das Zinn-II-kolloid bildet ein Komplex mit dem MSA und wird von den einzelnen makroaggregierten MSA-Teilchen gebunden.

Dann wird der Kolbeninhalt unter fortwährendem Rühren der Lösung, die die suspendierten Zinn-II-makroaggregierten MSA-Teilchen enthält, durch ein Bluttransfusionsfilter (Porengrösse 200 bis 260 μm) und dann durch ein Filter aus korrosionsfestem Stahl (Porengrösse 100 μm) in einen sterilen Absetzkolben gegeben, der mit gefiltertem Stickstoff durchspült wird. Die überstehende Flüssigkeit wird abgezogen und mit normaler physiologischer Kochsalzlösung unter Anwendung aseptischer Techniken ersetzt. Die Teilchen werden erneut in der Lösung suspendiert und können sich dann wieder absetzen, und dieses Waschverfahren wird wiederholt.

Nach dem Waschen wird so viel normale physiologische Kochsalzlösung zugegeben, dass eine Teilchendichte von 200000 bis 300000/ml erhalten wird. Die Suspension der Makroaggregate in physiologischer Kochsalzlösung wird in mit Stickstoff ausgespülten sterilen Ampullen, die frei von Sauerstoff und anderen oxidierenden Mitteln sind, abgepackt.

Ein unmittelbar markiertes Makroaggregat, das für die Lungenabbildung geeignet ist, wird aus dem beschriebenen Zinn-II-makroaggregierten MSA-Reagens in einem einfachen Vierstufenverfahren hergestellt und ist dann für eine Injektion fertig. In der ersten Stufe wird unter Anwendung einer aseptischen Technik genügend $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetiumpertechnetat in normaler physiologischer Kochsalzlösung in eine Injektionsspritze aufgenommen, so dass ein Betrag an Radioaktivität erzielt wird, der für die Anwendung bei einem einzigen Patienten geeignet ist. Dieser Betrag liegt im allgemeinen in der Grössenordnung von 2 bis 3 MCi . In einer zweiten Stufe wird eine Ampulle mit dem Zinn-II-makroaggregierten MSA-Reagens aseptisch geöffnet und wird genügend Reagens in die gleiche Spritze, die das Pertechnetat enthält, aufgenommen, so dass ein Endverhältnis von 3 Volumenteilen Reagens auf 1 Volumenteil Pertechnetatlösung

gegeben ist. Das ^{99m}Tc -Technetium wird durch die Zinn-II-Ionen reduziert und markiert sofort den teilchenförmigen Zinn-II-makroaggregierten MSA-Komplex. In einer dritten Stufe wird ein geringes Volumen Luft in die Spritze eingezogen und wird die Spritze dann 10 Sekunden lang gut geschüttelt, um ein vollständiges Vermischen sicherzustellen. In einer letzten vierten Stufe wird das nun in geeigneter Weise markierte Makroaggregat in einem Brutschrank bei Raumtemperatur gehalten. Es kann dann dem Patienten durch intravenöse Injektion langsam verabreicht werden.

Das Markieren findet mit einem über 90%igen Wirkungsgrad statt, so dass eine Aufbereitung nicht erforderlich ist. Der Markierungswirkungsgrad wird im allgemeinen durch die Konzentration des Reagens nicht beeinflusst. Über 90% der markierten Teilchen haben einen Durchmesser zwischen 10 und 90 μm . Wenn das markierte Makroaggregat (Teilchengrösse über 10 μm) intravaskulär injiziert wird, verbleibt es zunächst in der ersten arteriellen Kapillare, die es erreicht, und die relative Verteilung des Makroaggregats ist ein Mass für den relativen Blutstrom den betreffenden Gefäßsystemen. Wenn ein spezielles Gefäßsystem verschlossen ist, wie es in der Lunge nach einer Lungenembolie zu beobachten ist, dann zeigt das Gewebe mit einer unzureichenden Blutzufuhr keine Ansammlung von Radioisotop im Gegensatz zu dem umgebenden normal durchströmten Gewebe. Das markierte Makroaggregat der Erfindung hat sich so als geeignetes Mittel bei der Ermittlung des Lungendurchflusses und in einem geringeren Ausmass auch zur Bewertung anderer Organe erwiesen, bei denen das Aggregat dem afferent zugeführten Blut zugegeben wird.

Die obigen Beispiele und die beschriebenen Verfahren dienen nur der Erläuterung der Erfindung. Die Beispiele und die Verfahren können im Rahmen der Erfindung modifiziert werden.

Patentansprüche

309881/1079

P a t e n t a n s p r ü c h e
- - - - -

- 1.) Reagens zur Herstellung eines mit ^{99m}Tc -Technetium markierten Makroaggregats unter Zusatz von ^{99m}Tc -Technetiumpertechnationen in normaler physiologischer Kochsalzlösung zu dem Reagens, dadurch gekennzeichnet, dass das Reagens eine physiologische Lösung eines teilchenförmigen Komplexes enthält, der makroaggregiertes menschliches Serumalbumin und zweiwertiges Zinn enthält.
- 2.) Reagens nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der teilchenförmige Komplex eine Teilchengrösse hat, die hauptsächlich innerhalb des Bereichs von 10 bis 90 μm liegt und 100 μm nicht überschreitet.
- 3.) Verfahren zur Herstellung des Reagens nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Dispersion von menschlichem Serumalbumin in physiologischer Kochsalzlösung erwärmt, so dass das Albumin zu Makroaggregaten zu koagulierte, eine hydrolysierte Zinn-II-chloridlösung mit der warmen Dispersion des Makroaggregats unter Komplexbildung der Zinn-II-ionen mit jedem Teilchen des Makroaggregats vermischt und in dieser Lösung nur den teilchenförmigen Zinn-II-Makroaggregat-Komplex mit einem vorbestimmten Bereich der Teilchengrößen zurückbehält.
- 4.) Mit ^{99m}Tc -Technetium markiertes Aggregat zur szintigraphischen Organabbildung, dadurch gekennzeichnet, dass es eine physiologische Lösung eines teilchenförmigen Komplexes enthält, der makroaggregiertes menschliches Serumalbumin, zweiwertiges Zinn und ^{99m}Tc enthält.
- 5.) Markiertes Aggregat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,

2329168

- 7 -

net, dass der teilchenförmige Komplex eine Teilchengrösse hat, die hauptsächlich in dem Bereich von 10 bis 90 μm liegt und 100 μm nicht überschreitet.

309881/1079