

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 51/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/13920 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. März 1999 (25.03.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05741 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. September 1998 (10.09.98) (30) Prioritätsdaten: 197 41 694.2 18. September 1997 (18.09.97) DE 197 41 695.0 18. September 1997 (18.09.97) DE 197 42 880.0 23. September 1997 (23.09.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DINKELBORG, Ludger [DE/DE]; Ortwinstrasse 7, D-13465 Berlin (DE). HILGER, Christoph-Stephan [DE/DE]; Ostender Strasse 3a, D-13353 Berlin (DE). HELDMANN, Dieter [DE/DE]; Krefelder Strasse 3, D-10555 Berlin (DE). BLUME, Friedhelm [DE/DE]; Nussbäckerstrasse 47 t, D-13505 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: METHOD FOR TREATING PROLIFERATIVE DISEASES BY THERAPY (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR THERAPEUTISCHEN BEHANDLUNG PROLIFERATIVER ERKRANKUNGEN (57) Abstract The invention relates to a method for treating proliferative diseases by therapy, characterised in that an application catheter is first placed at the site of the lesion and a radioactive substance is applied locally. The catheter is then removed, leaving the radioactive substance at the site of the lesion. The invention also relates to the use of bis-amine-oxime derivative, N₂S₂ complex derivatives and radioactively marked colloidal solutions for producing agents which are applied locally in proliferative disease therapy. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung proliferativer Erkrankungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß zunächst ein Applikationskatheter am Ort der Läsion gesetzt wird und eine radioaktive Substanz über den Katheter lokal appliziert wird, anschließend der Katheter wieder entfernt wird und die radioaktive Substanz am Ort der Läsion verbleibt. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Bis-Amin-Oxim-Derivaten, N₂S₂-Komplexderivaten und radioaktiv markierten kolloidalen Lösungen zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie proliferativer Erkrankungen lokal appliziert werden.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur therapeutischen Behandlung proliferativer Erkrankungen

- 5 Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Therapie proliferativer Erkrankungen und insbesondere der Therapie von Gefäßerkrankungen wie zum Beispiel der Atherosklerose.

Es ist bekannt, daß ionisierende Strahlung die Proliferation von Zellen inhibiert. Eine Vielzahl von neoplastischen und nicht neoplastischen Erkrankungen wurde auf diese
10 Weise bereits behandelt (Fletcher, Textbook of Radiotherapy, Philadelphia, P.A: Lea and Febiger, 1980, Hall, Radiobiology for the Radiologist, Philadelphia, P.A: Lippincott, 1988).

Es wurde auch schon versucht, atherosklerotische Erkrankungen mit Hilfe dieser
15 Verfahren zu behandeln. Die Atherosklerose ist eine entzündliche, fibroproliferative Erkrankung, die für 50% aller Todesfälle in den USA, Europa und Japan verantwortlich ist (Ross 1993, Nature 362: 801-809). Mit ihrer peripheren Ausprägung bedroht sie den Erhalt der Extremitäten, mit ihrer koronaren Manifestation besteht das Risiko des tödlichen Herzinfarkts und mit supraaortalem Befall droht der Schlaganfall.

20 Eine Behandlung der Atherosklerose erfolgt derzeit auf unterschiedlichen Wegen. So hat sich neben den konservativen Maßnahmen (z. B. die Senkung des Cholesterinspiegels im Blut) und der Bypass-Operation, auch die mechanische Dilatation (Angioplastie) sowie die intravasale Entfernung atheromatösen Gewebes (Atherektomie) verengter Segmente
25 in peripheren Arterien und den Koronarien als Alternative im klinischen Alltag etabliert.

Wie nachfolgend ausgeführt, sind die genannten Methoden jedoch mit einer Vielzahl von Nachteilen behaftet.

30 So wird der Wert mechanisch rekanalisierender Verfahren akut durch Gefäßverschlüsse in Folge von Gefäßeinrissen und -dissektionen sowie akuten Thrombosen beeinträchtigt (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706). Der langfristige Erfolg wird durch das Wiederauftreten von Einengungen (Restenosen) gefährdet. So ergab die CAVEAT-Studie, daß von 1012 Patienten die Restenoserate sechs Monate nach Intervention bei der
35 koronaren Atherektomie 50% und bei der koronaren Angioplastie sogar 57% betrug (Topol et al. 1993, N. Engl. J. Med. 329: 221-227). Weiterhin traten in dieser Studie in 7% der Atherektomie- und in 3% der Angioplastie-Patienten abrupte Gefäßverschlüsse auf. Nicolini und Pepine (1992, Endovascular Surgery 72: 919-940) berichten von einer

Restenoserate zwischen 35 und 40% und einer akuten Verschlußrate von 4% nach angioplastischen Eingriffen.

Um diesen Komplikationen zu begegnen, wurden verschiedene Techniken entwickelt.

- 5 Hierzu gehört die Implantation metallischer Endoprothesen (Stents), (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706; Strecker et al., 1990, Radiology 175: 97-102). Die Stentimplantation in großkalibrigen Arterien, z.B. bei Okklusionen in der Beckenachse hat bereits den Rang einer primär anzuwendenden Therapiemodalität erhalten. Der Einsatz von Stents in den Femoralarterien hat dagegen mit einer primären Offenheitsrate
10 von 49% und einer Reokklusionshäufigkeit von 43% enttäuschende Ergebnisse gezeigt (Sapoval et al., 1992, Radiology 184:833-839). Ähnlich unbefriedigende Resultate wurden mit bisher verfügbaren Stents in den Koronararterien erzielt (Kavas et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol 20: 467-474).

- 15 Alle bisherigen pharmakologischen und mechanischen Interventionen haben bis heute die Restenose nicht verhindern können (Muller et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol. 19:418-432, Popma et al. 1991, Circulation 84:14226-1436).

- 20 Als Ursache für die nach mechanischen Eingriffen häufig auftretenden Restenosen wird angenommen, daß die Eingriffe eine Proliferation und Migration glatter Muskelzellen in der Gefäßwand induzieren. Diese führen zu einer neointimalen Hyperplasie und den beobachteten Restenosen in den behandelten Gefäßabschnitten (Cascells 1992, Circulation 86, 723-729, Hanke et al. 1990, Circ. Res. 67, 651-659, Ross 1993, Nature 362, 801-809).

- 25 Ein alternatives Verfahren zur Behandlung von atherosklerotischen Erkrankungen verwendet ionisierende Strahlung. Die Verwendung von außen kommender ionisierender Strahlung auf die Restenose ist jedoch mit dem Nachteil behaftet, daß bei der Applikation die Strahlendosis nicht auf die gewünschte Stelle begrenzt ist, sondern darüber hinaus
30 umgebendes (gesundes) Gewebe unerwünschterweise ebenfalls der Strahlung ausgesetzt wird. So verliefen verschiedene Studien bislang wenig erfolgversprechend (Gellmann et al. 1991, Circulation 84 Suppl. II: 46A-59A, Schwartz et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol. 19:1106-1113).

- 35 Diese Nachteile, die bei der Verwendung von externen Strahlungsquellen auftreten, können überwunden werden, wenn Gammastrahlung z.B. über einen Katheter an die Gefäßbereiche mit Restenose direkt verbracht werden. Durch diese Form der Applikation mit Iridium-192 wird eine hohe Strahlendosis von 20 Gy an die Restenoseherde

verbracht. Einige Arbeiten berichten von der fast vollständigen Verhinderung der Restenose nach dieser Intervention (Wiedermann et al. 1994, Am. J. Physiol. 267:H125-H132, Böttcher et al. 1994, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 29:183-186, Wiedermann et al. 1994, J. Am. Coll. Cardiol. 23: 1491-1498, Liermann et al. 1994, Cardiovasc. Intervent. Radiol. 17: 12-16). Nachteil dieser Methode ist jedoch, daß die hierbei applizierte Strahlendosis von 20 Gy sehr hoch ist. Da die Läsionen irregulär an der Gefäßwand verteilt sind, ist eine gleichmäßige Applikation einer definierten Dosis mit Hilfe dieser Technik nicht möglich. Außerdem ist eine Behandlung großkalibrierter Gefäße nicht möglich, da bedingt durch den Dosisabfall von der Iridiumquelle die applizierbare Dosis nicht ausreicht.

Eine weitere Möglichkeit, die Restenose zu inhibieren, ist die Implantation von P-32-dotierten Stents (Fischell et al. Stents III, Entwicklung, Indikationen und Zukunft, Konstanz: Kollath und Liermann, 1995). In dieser Arbeit reichte eine Aktivität von 0,2 kBq P-32 pro Zentimeter Stentlänge aus (entspricht einer Strahlendosis von 0,25 Gy), um eine maximale Inhibierung der glatten Gefäßmuskelzellen in-vitro zu erreichen. Damit konnte gezeigt werden, daß nicht nur γ - sondern auch β -Emitter die Proliferation glatter Muskelzellen verhindern. Vorteil dieser Methode ist, daß die applizierte Strahlendosis deutlich niedriger als bei allen bisher erwähnten Interventionen ist. Bei dieser geringen Dosis werden die das Gefäßbett auskleidenden Endothelzellen nicht geschädigt (Fischell et al. Stents III, Entwicklung, Indikationen und Zukunft, Konstanz: Kollath und Liermann, 1995). Diese Form der Intervention ist jedoch nur einmal, nämlich bei der Positionierung des Stents möglich. Weiterhin ist sie nur auf solche Interventionen beschränkt, bei denen Stents eingesetzt werden. Die bei den weitaus häufiger angewandten Interventionen wie Atherektomien und Angioplastien auftretenden Restenosen können mit dieser Methode nicht behandelt werden. Durch die geringe Reichweite der β -Strahlung gelingt es nicht, der gesamten Läsion eine gleichmäßige Energiedosis zu verabreichen.

Neben der Strahlentherapie werden auch eine Reihe anderer therapeutischer Strategien zur Inhibierung neointimaler Hyperplasien (Restenosen) eingesetzt. Diese umfassen klassische Medikamente zur Restenosesuppression wie Antithrombotika, Thrombozytenaggregationshemmer, Calcium-Antagonisten, anti-Entzündungs- und anti-proliferative Substanzen, aber auch gentherapeutische Ansätze. Hierbei ist die Hemmung von Wachstumsstimulatoren z.B. durch Antisense-Oligonukleotide bzw. die Verstärkung inhibitierender Faktoren durch Expressions-Vektor-Plasmide und die virusvermittelte Genintegration möglich. Auch Aptamer-Oligonukleotide können zur Inhibierung

verschiedenster Rezeptoren-vermittelter Prozesse, die bei der Restenose eine entscheidende Rolle spielen, eingesetzt werden.

5 Mit großer Energie und Sorgfalt wurden über Jahre Substanzen untersucht, die unter streng kontrollierten Bedingungen als Langzeittherapie verabreicht wurden, weil man theoretisch eine Herabsetzung der Restenoserate erhoffte (Herrmann et al., 1993, Drugs 46: 18-52).

10 Mehr als 50 kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Substanzgruppen wurden durchgeführt, ohne daß sich der eindeutige Nachweis ergab, daß die geprüften Substanzen die Restenoserate gravierend herabsetzen könnten. Dieses gilt auch für die lokale Applikation, bei der die Substanzen über spezielle Ballonkatheter an den jeweils gewünschten Wirkort gebracht werden. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die bisher verwendeten Substanzen zu schnell aus der Gefäßwand
15 ausgewaschen werden, um therapeutisch wirksam werden zu können. Zudem werden durch diese druckvermittelten Flüssigkeitsinjektionen zusätzliche Gefäßwandveränderungen induziert, die sogar Restenose-fördernd wirken.

20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zur Therapie proliferativer Erkrankungen zu entwickeln, das die Nachteile der bisher bekannten Therapieverfahren überwindet.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst.

25 Es wurde ein Verfahren zur therapeutischen Behandlung proliferativer Erkrankungen entwickelt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß zunächst ein Applikationskatheter am Ort der Läsion gesetzt wird und eine radioaktive Substanz über den Katheter lokal appliziert wird, anschließend der Katheter wieder entfernt wird und die radioaktive Substanz am Ort der Läsion verbleibt.

30 Dadurch, daß radioaktive Substanzen über einen Applikationskatheter gezielt an die Wand eines Blutgefäßes verbracht werden und dort verbleiben, hält die Konzentration des Radionuklids lange genug an, um die Proliferation der Zellen und somit eine Restenose zu inhibieren.

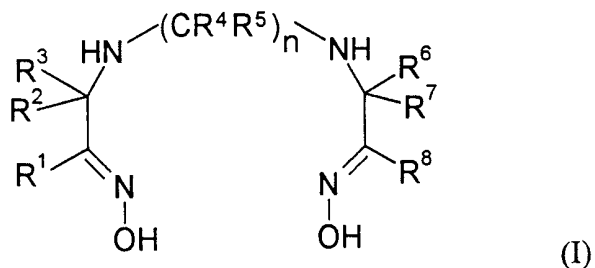
35 Das erfindungsgemäße Verfahren hat einige wesentliche Vorteile im Vergleich zu den bekannten Therapieverfahren. Im Vergleich zu einer Vielzahl von untersuchten Verbindungen aus unterschiedlichsten Klassen führt die lokale Applikation bestimmter

Substanzen und mit bestimmten Kathetern zu einer überraschend hohen radioaktiven Dosis an der gewünschten, pathologisch veränderten Stelle. Dieses Vorgehen führt zu einer hohen wirksamen Strahlendosis bei geringer systemischer Belastung. Die radioaktiven Substanzen haben am Applikationsort eine lange Verweildauer, was vor Ort
 5 zu einer hohen effektiven Dosis führt. Sie verteilen sich vornehmlich und gleichmäßig in der pathologischen Region. Die nicht gebundenen radioaktiven Substanzen werden rasch eliminiert.

Dadurch, daß bestimmte radioaktive Substanzen, die im folgenden näher beschrieben
 10 sind, in die Wand der atherosklerotisch veränderten Gefäße gelangen, werden nicht nur die dem Lumen zugewandten Zellen der Intima, sondern auch solche der Media und Adventitia an der Proliferation gehindert. Der Anteil der applizierten Dosis, der die Zellmembran passiert, führt zu einer hohen Strahlendosis, die nah am Zellkern wirksam
 15 ist.

Aufgrund der Empfindlichkeit proliferierender Zellen gegenüber ionisierender Strahlung ist das erfindungsgemäße Verfahren nicht nur für die Therapie von atherosklerotischen Erkrankungen, sondern auch für die Therapie anderer proliferativer Erkrankungen, wie
 20 z.B. Tumorerkrankungen, geeignet.

Geeignete radioaktive Substanzen sind solche, die eine genügend hohe Lipophilie aufweisen, um an der Plaque haften zu bleiben. Beispielsweise sind radioaktiv markierte Metallkomplexe geeignet, wie z.B. Metallkomplexe aus Bis-Amin-Oxim-Derivaten der
 25 allgemeinen Formel I

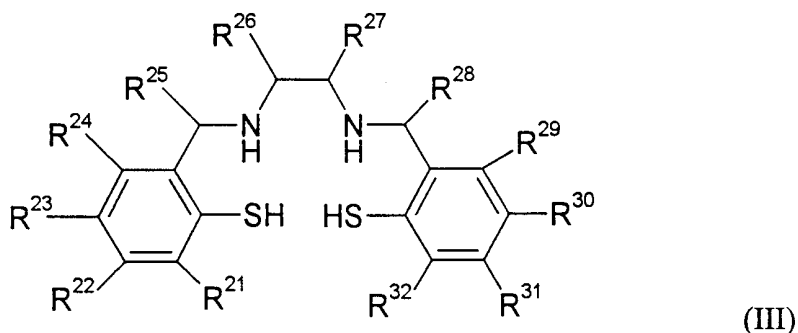
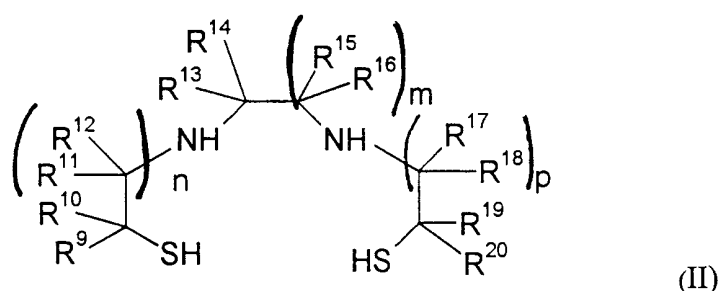


worin $n = 0 - 3$ und die Reste R^1 bis R^8 gleich oder verschieden sind und jeweils für ein
 30 Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist

und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^2 und R^3 , R^4 und R^5 sowie R^6 und R^7 zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können.

Diese Verbindungen bilden zusammen mit einem Radionuklid einen Metallkomplex, der dann zur lokalen Applikation bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen verwendet wird.

Ebenso geeignet sind die Metallkomplexe der N_2S_2 -Derivate der allgemeinen Formeln II und III



wobei R^9 bis R^{32} gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^{11} und R^{12} , R^{13} und R^{14} , R^{15} und R^{16} sowie R^{17} und R^{18} zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können und n, m und p unabhängig voneinander 1 oder 2 bedeuten.

Weitere geeignete Verbindungen, die nach Komplexierung mit geeigneten Radioisotopen für die lokale Therapie geeignet sind, sind Tetrofosmin-, Sestamibi- und Furifosmin-Derivate. ^{99m}Tc -Tetrofosmin ist unter dem Handelsnamen MyoviewTM von der Firma Amersham erhältlich, ^{99m}Tc -Sestamibi wird unter dem Handelsnamen Cardiolite[®] von
5 der Firma DuPont vertrieben, und ^{99m}Tc -Furifosmin ist unter dem Handelsnamen TechneScan Q-12 von der Firma Mallinckrodt Medical zu erwerben.

Alle diese Verbindungen bilden zusammen mit einem Radionuklid einen Metallkomplex, der dann zur lokalen Applikation bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen
10 verwendet werden kann.

Zur Bildung eines Metallkomplexes können Radionuklide eingeführt werden, die Alpha-, Beta- und/oder Gamma-Strahler, Positronen-Strahler, Auger-Elektronen-Strahler und Fluoreszenz-Strahler sind, wobei β - sowie kombinierte β/γ -Strahler für therapeutische
15 Zwecke bevorzugt sind.

Entsprechende Radionuklide sind dem Fachmann bekannt. Beispielhaft genannt seien die Radionuklide der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83.

20 Bevorzugt sind die Nuklide ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{90}Y , und ^{107}Ag , besonders bevorzugt sind die Nuklide ^{186}Re , ^{188}Re und ^{67}Cu .

Die Herstellung der Bis-Amin-Oxim-Derivate ist in den Patentschriften US 5,506,345 und
25 US 5,387,692 beschrieben, die Herstellung der N_2S_2 -Derivate ist in der Patentschrift US 5,279,811 beschrieben.

Die Herstellung von Tetrofosmin-Derivaten ist in der europäischen Patentanmeldung EP 303 374 beschrieben, die Herstellung von Furifosmin-Derivaten wird in der US-
30 Patentschrift 5,112,595 beschrieben. Sestamibi-Derivate und ihre Herstellung werden in der internationalen Patentanmeldung WO 89/02433 beschrieben.

Weitere geeignete Metallkomplexe haben Liganden, die von Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) oder einer makrozyklischen
35 Verbindung wie z.B. Tetraazacyclododecan abgeleitet sind. Die Herstellung dieser Verbindungen ist dem Fachmann bekannt und wird darüberhinaus in den nachfolgenden Beispielen ausführlich beschrieben.

Andere geeignete Liganden sind z.B. Porphyrinderivate, wie sie z.B. in der DE 42 32 925 A1 und der DE 43 05 523 A1 beschrieben sind. Auch aus diesen Liganden können mit Radionukliden für das erfindungsgemäße Verfahren geeignete Metallkomplexe hergestellt werden.

5

Ebenfalls geeignet sind radioaktive Thalliumverbindungen der Isotope ^{201}Tl , ^{207}Tl , ^{209}Tl und ^{210}Tl , besonders geeignet ist $^{201}\text{TlCl}$.

Radioaktiv markierte kolloidale Lösungen sind ebenfalls zur Therapie proliferativer
10 Erkrankungen und insbesondere für die lokale Applikation hervorragend geeignet.

Geeignete kolloidale Lösungen sind die in den Beispielen beschriebenen Zinn-Kolloide, besonders geeignet sind die Zinnkolloide, die mit Hilfe eines Kits der Firma Amersham hergestellt werden können ("Amerscan Zinnkolloid ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) - Markierungskit für die
15 Leberszintigraphie"). Andere geeignete Kolloide sind z.B. radioaktives Goldsol (^{198}Au -Kolloid) und radioaktiv markiertes Schwefelkolloid sowie andere physiologisch verträgliche, radioaktive kolloidale Lösungen.

Geeignete Radionuklide zur radioaktiven Markierung der kolloidalen Lösungen sind dem
20 Fachmann bekannt. Beispielhaft genannt seien die Radionuklide der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y.

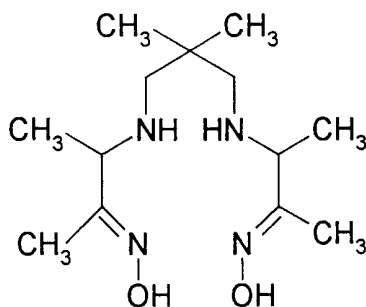
Bevorzugt sind die Nuclide $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{160}Tb , ^{162}Tb , ^{198}Au
25 und ^{107}Ag .

Die Herstellung der kolloidalen Lösungen erfolgt in der Regel über eine Redoxreaktion oder die Änderung des pH-Wertes in einer wäßrigen oder alkoholischen Lösung in Gegenwart eines radioaktiven Salzes. Das Kolloid kann in Gegenwart eines Stabilisators
30 gebildet werden oder auch nachträglich mit einem Tensid oder einer anderen stabilisierenden amphiphilen Substanz versetzt werden. Weitere Herstellungsmethoden für geeignete kolloidale Lösungen sind elektrochemische Methoden, wie sie z.B. von M. T. Reetz et al. in Angew. Chem. 1995, Vol. 107, S. 2461 ff. beschrieben sind. Die Herstellung der Zinnkolloide ist in den nachfolgenden Beispielen sowie in der
35 Gebrauchsinformation des Markierungskits der Firma Amersham beschrieben. Die Herstellung eines Goldkolloids für diagnostische Zwecke ist in der Patentschrift DE 24 20 531 C3 beschrieben.

Die Größe der gebildeten Partikel liegt im Bereich zwischen 5 und 1000 nm, im Fall des Zinnkolloids zwischen 300 und 600 nm.

Als Katheter, die für die lokale Applikation der erfindungsgemäßen Substanzen geeignet sind, können die in Fig. 3 skizzierten Katheter eingesetzt werden. Besonders geeignet sind Mehrkammer-Ballonkatheter (wie z.B. Dispatch™, SciMed) und mikroperforierte Ballonkatheter.

In den nachfolgenden Beispielen wird das Verfahren im Tierversuch beschrieben. Außerdem wird die Herstellung einiger für die Verwendung in diesem Therapieverfahren geeigneter Verbindungen beschrieben. In den Beispielen 1 bis 5 wird das Verfahren mit ^{99m}Tc-markiertem HMPAO durchgeführt, wobei der Ligand HMPAO folgende Struktur besitzt:



15

(siehe auch Radiopharmaceuticals, Chemistry and Pharmacology, edited by Adrian D. Nunn, 1992, Seite 53).

Beispiel 1

Lokale Applikation von ^{99m}Tc -HMPAO

5

Das Versuchstier, ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.: 1708, männlich, 3,7 kg Körpergewicht) wurde 4 Wochen vor dem eigentlichen Applikations-Experiment wie folgt vorbereitet:

- 10 In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem 2F Fogarthy Ballonkatheter in der Arteria carotis dextra das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend erhielt das Tier eine Spezialdiät mit einem Zusatz von 0.2% Cholesterin. Durch diese Vorbehandlung entwickelt das Versuchstier an der ballondenudierten Stelle eine atherosklerotische Läsion.

15

Die lokale Applikation des mit Technetium 99m markierten HMPAO erfolgt am narkotisierten Versuchstier (Narkosetyp s.o.) über einen Coronary Perfusion/Infusion Catheter (Dispatch 3.0, Xtra slippery coating, Hersteller: Boston Scientific Corporation, Ratingen) direkt an der Läsion in der A. carotis. Die radioaktive Dosis von 0.48 mCi (= 20 17.76 MBq) wurde in einem Volumen von 0.85 ml appliziert.

Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elscint SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :

25

5 Minuten post Applikationem	55.38 % der Dosis an der Läsion
4 Stunden post Applikationem	46.78 % der Dosis an der Läsion
24 Stunden post Applikationem	21.45 % der Dosis an der Läsion

Beispiel 2

30

Lokale Applikation von ^{99m}Tc -HMPAO

- Das Versuchstier, ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.: 1856, männlich, 3,3 kg Körpergewicht) wurde 4 Wochen vor dem eigentlichen Applikations-Experiment wie folgt vorbereitet:

35

In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem 2F Fogarthy Ballonkatheter in der Arteria carotis dextra das Endothel geschädigt

(Ballondenudation). Anschließend erhielt das Tier eine Spezialdiät mit einem Zusatz von 0.2% Cholesterin. Durch diese Vorbehandlung entwickelt das Versuchstier an der ballondenudierten Stelle eine atherosklerotische Läsion.

- 5 Die lokale Applikation des mit Technetium 99m markierten HMPAO erfolgt am narkotisierten Versuchstier (Narkosetyp s.o.) über einen Coronary Perfusion/Infusion Catheter (Dispatch 3.0, Xtra slippery coating, Hersteller: Boston Scientific Corporation, Ratingen) direkt an der Läsion in der A. carotis. Die radioaktive Dosis von 1.91 mCi (= 70.67 MBq) wurde in einem Volumen von 1.0 ml appliziert (Nachspülen mit 0.3 ml
- 10 physiologischer Saline-Lösung).
- Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elscont SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :
- 15 5 Minuten post Applikationem 40.74 % der Dosis an der Läsion
4 Stunden post Applikationem 35.13% der Dosis an der Läsion
24 Stunden post Applikationem 23.69% der Dosis an der Läsion

20 Beispiel 3

Lokale Applikation von ^{99m}Tc -HMPAO

- Das Versuchstier ist ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.:1584,
- 25 männlich, 3,4 kg Körpergewicht).

- In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infrarenalen Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten Technetium
- 30 99m markiertes HMPAO über einen mikroperforierten Ballonkatheter (4 mm Match-35 PTA, Fa. Schneider, FRG) appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.64 mCi (= 23.68 MBq) wurde in einem Volumen von 1 ml appliziert.
- Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elscont SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen.
- 35 Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :
- 5 Minuten post Applikationem 38.45 % der Dosis an der Läsion
4 Stunden post Applikationem 35.64 % der Dosis an der Läsion
24 Stunden post Applikationem 16.63 % der Dosis an der Läsion

Beispiel 4

Lokale Applikation von ^{99m}Tc -HMPAO

5

Das Versuchstier war ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.:1587, männlich, 3,5 kg Körpergewicht).

10 In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infraranal Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten Technetium 99m markiertes HMPAO über einen mikroperforierten Ballonkatheter (4 mm Match-35 PTA, Fa. Schneider, FRG) appliziert. Die radioaktive Dosis von 1.18 mCi (= 43.66 MBq) wurde in einem Volumen von 1 ml appliziert.

15 Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamara (Elscont SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :

20	5 Minuten post Applikationem	37.06 % der Dosis an der Läsion
	4 Stunden post Applikationem	32.03 % der Dosis an der Läsion
	24 Stunden post Applikationem	20.01 % der Dosis an der Läsion

Beispiel 5

25 Lokale Applikation von ^{99m}Tc -HMPAO

Das Versuchstier war ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.:1586, männlich, 3,3 kg Körpergewicht).

30 In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infraranal Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten Technetium 99m markiertes HMPAO über einen mikroperforierten Ballonkatheter (4 mm Match-35 PTA, Fa. Schneider, FRG) appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.45 mCi (= 16.65 MBq) wurde in einem Volumen von 1 ml appliziert.

35 Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamara (Elscont SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :

5 Minuten post Applikationem 45.56 % der Dosis an der Läsion
 4 Stunden post Applikationem 36.39 % der Dosis an der Läsion
 24 Stunden post Applikationem 15.24 % der Dosis an der Läsion

5

Beispiel 6

Herstellung von 1-{3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxy-propyl}-4,7,10-tetraaza-cyclododecan, Yttrium-90-Komplex

10

5 mg 1-{3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl}-4,7,10-tetraaza-cyclodo-decan (hergestellt nach DE 4340809.5) werden in 500 µl Dimethylsulfoxid und 50 µl 0.1M Natriumacetatpuffer (pH = 4.0) gelöst. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung erhitzt man das Reaktionsgemisch für 10 min auf 100°C. Die so präparierte Y-90-Komplexlösung kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

15

Beispiel 7

20 a) Herstellung von N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid

3.57 g (10 mmol) Diethylen-triamin-pentaessigsäure-bisanhydrid werden zusammen mit 4.05 g (40 mmol) Triethylamin in 100 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Anschließend tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 3.42 g (20 mmol) Undecylamin, gelöst in 50 ml absolutem Dichlormethan, zum Reaktionsgemisch. Der Reaktionsansatz wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und im Feinvakuum eingedampft. Der Rückstand wird dreimal in 100 ml Dimethylformamid gelöst und jeweils im Feinvakuum eingedampft. Das schaumige Reaktionsprodukt wird mit 50 ml absolutem Diethylether übergossen und über Nacht verrührt. Man filtriert und trocknet im Feinvakuum.

30

Ausbeute: 6.3 g (90%), weißes Pulver.

35 Elementaranalyse: Ber.: C 61.77 H 9.94 N 10.01 O 18.86
 Gef.: C 61.52 H 9.63 N 9.91 O

b) Herstellung von N,N'-Bisundecyl-diethylentriamin-pentaessigsäurediamid, Yttrium-90-Komplex

5 mg N,N'-Bisundecyl-diethylentriamin-pentaessigsäurediamid (Beispiel 7a) werden in 500 µl Dimethylsulfoxid und 50 µl 0.1 M Natriumacetatpuffer (pH = 4.0) gelöst. Nach Zugabe von 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung läßt man das Reaktionsgemisch für 10 min bei Raumtemperatur stehen. Die so präparierte Y-90-Komplexlösung kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

10

Beispiel 8**a) Herstellung von N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid**

15 3.63 g (10 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-glycin-N-hydroxysuccinimidester und 1.71 g (10 mmol) Undecylamin werden in 100 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Man rührt das Reaktionsgemisch 6 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, die organische Phase zweimal mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 50 ml Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 3.8 g (90.6%), weißes Pulver.

25

Elementaranalyse:	Ber.:	C 65.84	H 8.89	N 10.01	O 15.25
	Gef.:	C 65.71	H 9.02	N 10.10	O

b) Herstellung von Glycyl-N'-undecyl-glycinamid

3 g (7.15 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 8a) werden in 100 ml absolutem Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 300 mg Palladium auf Kohle (10%-ig) hydriert man 2 h bei Raumtemperatur (1 atm Wasserstoff). Es wird 35 filtriert und im Vakuum eingedampft. Das resultierende Amin wird ohne weitere Reinigung für die Folgereaktion eingesetzt.

Ausbeute: 1.92 g (94.1%), weißer Schaum.

Elementaranalyse:	Ber.:	C 63.12	H 10.95	N 14.72	O 11.21
	Gef.:	C 63.03	H 11.04	N 14.57	O

5

c) Herstellung von N-(S-Acetyl-mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

285.4 mg (1 mmol) Glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 8b) und 231.2 mg (1 mmol)
 10 S-Acetyl-mercapto-essigsäure-N-hydroxy-succinimidester werden zusammen in 20 ml
 absolutem Dichlormethan gelöst. Man rührt das Reaktionsgemisch 6 h bei
 Raumtemperatur. Anschließend wird mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, die organische
 Phase zweimal mit 5 ml halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit
 5 ml Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das
 15 Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel
 (Eluens: Dichlormethan/Methanol 93:7) gereinigt.

Ausbeute: 362 mg (90.1%), weißes Pulver.

20	EA:	Ber.:	C 56.83	H 8.79	N 10.46	O 15.94	S 7.98
		Gef.:	C 56.67	H 8.93	N 10.18	O	S 7.72

25

d) Herstellung von N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

201 mg (0.5 mmol) N-(S-Acetyl-mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel
 8c) werden in 15 ml absolutem Ethanol gelöst. Man sättigt mit Argon und leitet für 30
 min einen Ammoniak-Strom durch die Lösung. Anschließend wird eingedampft und der
 Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird einmal mit
 30 2%-iger wäßriger Citronensäure geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Man
 verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an
 Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 9:1).

Ausbeute: 153 mg (85.1%), weißes Pulver.

35

	EA:	Ber.:	C 56.79	H 9.25	N 11.69	O 13.35	S 8.92
		Gef.:	C 56.67	H 9.43	N 11.48	O	S 8.71

e) Herstellung von N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid, Re-186 - Komplex

- 5 5 mg N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 8d) werden in 800 µl Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 5 mg Dinatrium-L-Tartrat, 50 µl 0.1 M Natriumhydrogenphosphat-Puffer (pH = 8.5) werden 37 MBq Perrhenat und 10 µl Zinndichlorid-dihydrat-Lösung (5 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /1ml 0.1M HCl) hinzugefügt. Man erhitzt das Reaktionsgemisch für 5 min auf 60°C. Die so präparierte Lösung des Re-186-
- 10 Komplexes des N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamids kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

Beispiel 9

- 15 **Herstellung von N,N'-Bis[3,6,9,9-tetra(hydroxycarboxymethyl)-1-oxo-3,6,9-triaza-non-1-yl]-mesoporphyrin-IX-13,17-dihydrazid, Y-90-Komplex**

- 5 mg des N,N'-Bis[3,6,9-tri(hydroxycarboxymethyl)-9-(ethoxycarboxymethyl)-1-oxo-
- 20 3,6,9-triaza-non-1-yl]-mesoporphyrin-IX-13,17-dihydrazids (hergestellt nach DE 42 32 925 A1, Beispiel 1a) werden in 5 ml 0.1M NaOH unter Argonatmosphäre 3h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Verseifung des Bis-ethylesters (DC-Kontrolle) wird mit Eisessig pH = 6 eingestellt und 37 MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung zum Ansatz gegeben. Man rührt 15 min bei Raumtemperatur. Die HPLC-Analyse zeigt einen
- 25 95%igen Einbau des Radioisotopes.

Beispiel 10

- 30 **Herstellung von 5,10,15,20-Tetrakis-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-porphyrin, Yttrium-90-Komplex**

- 2,0 mg 5,10,15,20-Tetrakis-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-porphyrin (hergestellt nach DE 43 05 523 A1, Beispiel 13a) werden in 5 ml Essigsäure gelöst und mit einer salzsauren Lösung von 1,0 mCi Yttrium-90-chlorid versetzt. Man autoklaviert das
- 35 Reaktionsgemisch eine Stunde bei 140°C, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 5 ml Wasser auf. Durch Zutropfen von wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung wird pH 7,3 eingestellt und die entstandene rote Lösung

über ein Membranfilter filtriert. Durch HPLC-Kontrolle des Filtrats läßt sich eine Einbaurate von > 95 % der eingesetzten Aktivität in den Porphyrinliganden feststellen.

Beispiel 11

5

Herstellung von 5,10,15,20-Tetrakis-[3-(carboxymethoxy)-phenyl]-porphyrin, Kupfer-67-Komplex

Die Herstellung des Komplexes ist in der DE 43 05 523 A1, Beispiel 14, beschrieben.

10

Beispiel 12

Herstellung eines Technetium-99m-Zinn-Kolloids

15 555 MBq Natriumpertechnetat-99m in 2 ml 0.9%iger Natriumchloridlösung werden bei Raumtemperatur mit 20 µl Zinn-II-chloridlösung (5 mg Zinn-II-chlorid-dihydrat/1 ml 0.01M HCl) versetzt. Nach 10 min verdünnt man mit 1 ml PBS-Puffer. Die erhaltene Lösung ist leicht opaleszierend.

Beispiel 13

Herstellung eines Rhenium-186-Zinn-Kolloids

25 37 MBq Natriumperrhenat-186 in 2 ml 0.9%iger Natriumchloridlösung werden bei Raumtemperatur mit 40 µl Zinn-II-chloridlösung (5 mg Zinn-II-chlorid-dihydrat/1 ml 0.01M HCl) versetzt. Nach 10 min verdünnt man mit 1 ml PBS-Puffer. Die erhaltene Lösung ist leicht opaleszierend.

Beispiel 14

Lokale Applikation eines Zinn-Kolloids

35 Das Versuchstier ist ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.: 1852, männlich, 3,5 kg Körpergewicht).

In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infraranal Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation).

Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten mit einem mikroperforierten Match Katheter (Ballonkatheter mit 5 mm Durchmesser; Hersteller: Fa. Schneider, Düsseldorf) Zinnkolloid, welches nach dem Kit der Fa. Amersham ("Amerscan Zinnkolloid (^{99m}Tc) - Markierungskit für die Leberszintigraphie") hergestellt wurde, appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.4 mCi (= 14.8 MBq) wurde in einem Volumen von 0,1 ml appliziert.

Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elscent SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper darzustellen. In Fig. 1 ist im oberen Teil die Situation vor Applikation dargestellt. Man sieht deutlich den Katheter, der das Zinnkolloid enthält. Der Pfeil zeigt den Ballon des Katheters, der sich an der gewünschten Applikationsstelle befindet. Im unteren Teil der Aufnahme ist der gleiche Situs 1,5 Stunden nach Applikation und Entfernen des Katheters dargestellt. Deutlich ist die an der Applikationsstelle verbliebene Menge Zinnkolloid zu erkennen.

15

Beispiel 15

Lokale Applikation eines Zinn-Kolloids

Das Versuchstier ist ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.: 1839, männlich, 3,7 kg Körpergewicht)

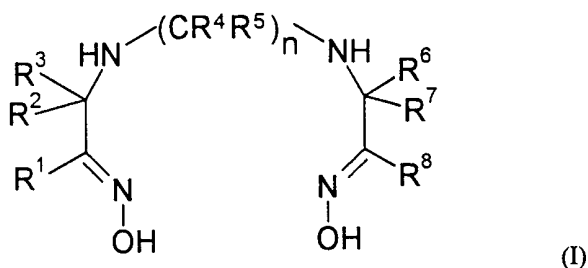
In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infraranal Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten mit einem mikroperforierten Match Katheter (Ballonkatheter mit 5 mm Durchmesser; Hersteller: Fa. Schneider, Düsseldorf) Zinnkolloid, welches nach dem Kit der Fa. Amersham ("Amerscan Zinnkolloid ^{99m}Tc - Markierungskit für die Leberszintigraphie") hergestellt wurde, appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.47 mCi (= 17.39 MBq) wurde in einem Volumen von 0,1 ml appliziert.

Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elscent SP4 HR) um die Verteilung der Radioaktivität im Körper darzustellen. In Fig. 2 ist im oberen Teil die Situation vor Applikation dargestellt. Man sieht deutlich den Katheter, der das Zinnkolloid enthält. Der Pfeil zeigt den Ballon des Katheters, der sich an der gewünschten Applikationsstelle befindet. Im unteren Teil der Aufnahme ist der gleiche Situs 1,5 Stunden nach Applikation und Entfernen des Katheters dargestellt. Deutlich ist die an der Applikationsstelle verbliebene Menge Zinnkolloid zu erkennen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur therapeutischen Behandlung proliferativer Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet,
 5 daß zunächst ein Applikationskatheter am Ort der Läsion gesetzt wird und eine radioaktive Substanz über den Katheter lokal appliziert wird, anschließend der Katheter wieder entfernt wird und die radioaktive Substanz am Ort der Läsion verbleibt.
- 10 2. Verfahren zur therapeutischen Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst ein Applikationskatheter am Ort der Läsion gesetzt wird und eine radioaktive Substanz über den Katheter lokal appliziert wird, anschließend der Katheter wieder entfernt wird und die radioaktive Substanz am Ort der Läsion
 15 verbleibt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Substanz ein Metallkomplex ist.
- 20 4. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Substanz ein Metallkomplex ist, dessen Ligand ein Bis-Amin-Oxim-Derivat der allgemeinen Formel I ist,

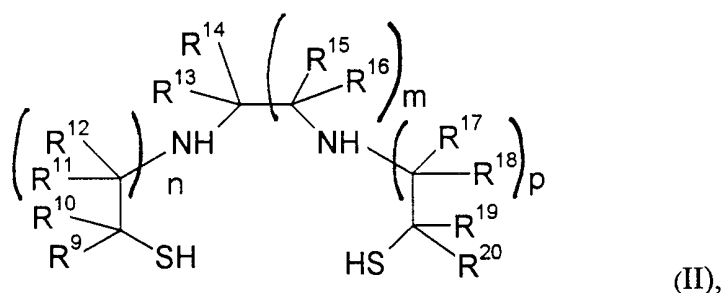
25



- 30 worin $n = 0 - 3$ und die Reste R^1 bis R^8 gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkinyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder

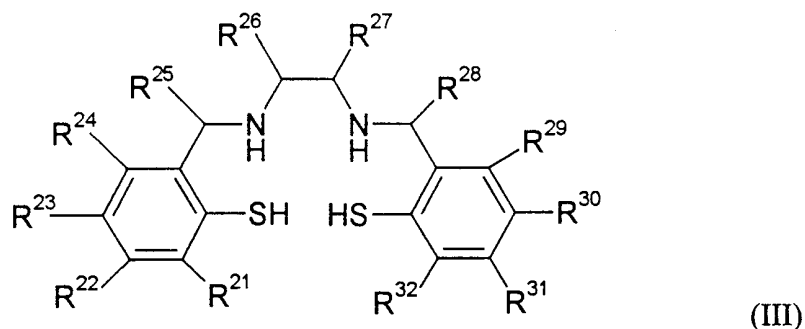
mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^2 und R^3 , R^4 und R^5 sowie R^6 und R^7 zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können und dessen Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Substanz ein Metallkomplex ist, dessen Ligand ein N_2S_2 -Derivat der allgemeinen Formel II ist,



wobei R^9 bis R^{20} gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkinyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^{11} und R^{12} , R^{13} und R^{14} , R^{15} und R^{16} sowie R^{17} und R^{18} zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können und n, m und p unabhängig voneinander 1 oder 2 bedeuten, und dessen Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist.

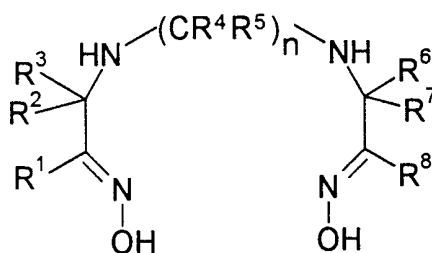
6. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Substanz ein Metallkomplex ist, dessen Ligand ein N_2S_2 -Derivat der allgemeinen Formel III ist,



wobei R^{21} bis R^{32} gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -
 5 Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkinyl-, -Aryl-, - Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder
 10 substituiert ist,
 und dessen Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist.

7. Verfahren gemäß Anspruch 4, 5 oder 6,
 15 dadurch gekennzeichnet,
 daß der verwendete Metallkomplex ein Zentralatom enthält, das aus der Gruppe ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{90}Y und ^{107}Ag ausgewählt ist.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
 20 dadurch gekennzeichnet,
 daß die radioaktive Substanz ein Metallkomplex ist, dessen Ligand ein Porphyrinderivat ist.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
 25 dadurch gekennzeichnet,
 daß die radioaktive Substanz eine Thalliumverbindung der Isotope ^{201}Tl , ^{207}Tl , ^{209}Tl und ^{210}Tl ist.
10. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
 30 dadurch gekennzeichnet,
 daß die radioaktive Substanz $^{201}\text{TlCl}$ ist.

11. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die radioaktive Substanz ein Tetrofosmin-Derivat ist.
12. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die radioaktive Substanz ein Sestamibi-Derivat ist.
13. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die radioaktive Substanz ein Furifosmin-Derivat ist.
14. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die radioaktive Substanz eine kolloidale Lösung mit Teilchengrößen zwischen 5 und 1000 nm ist.
15. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die radioaktive Substanz ^{99m}Tc -Zinnkolloid oder ^{186}Re -Zinnkolloid ist.
16. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß der verwendete Katheter ein mikroporöser Ballonkatheter ist.
17. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß der verwendete Katheter ein Mehrkammer-Ballonkatheter ist.
18. Verwendung von Komplexen, deren Ligand ein Bis-Amin-Oxim-Derivat der allgemeinen Formel I ist

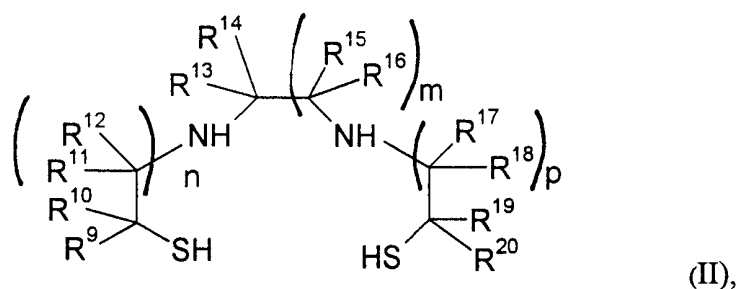


(I),

worin $n = 0 - 3$ und die Reste R^1 bis R^8 gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodaten und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^2 und R^3 , R^4 und R^5 sowie R^6 und R^7 zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können,

und deren Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist, zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen lokal appliziert werden.

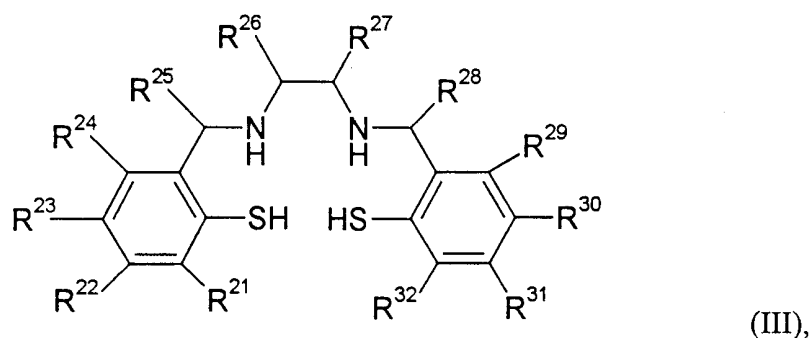
19. Verwendung von Komplexen, deren Ligand ein N_2S_2 -Derivat der allgemeinen Formel II ist



wobei R^9 bis R^{20} gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodaten und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R^{11} und R^{12} , R^{13} und R^{14} , R^{15} und R^{16} sowie R^{17} und R^{18} zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können und n , m und p unabhängig voneinander 1 oder 2 bedeuten,

und deren Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist, zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen lokal appliziert werden.

- 5 20. Verwendung von Komplexen, deren Ligand ein N_2S_2 -Derivat der allgemeinen Formel III ist



- 10 wobei R^{21} bis R^{32} gleich oder verschieden sind und jeweils für ein
Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder
polycyclischen C_1 - C_{100} -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkinyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder
-Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder
Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-,
15 Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30
Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder
mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder
substituiert ist,
- 20 und deren Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32,
37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist, zur Herstellung von Mitteln, die
bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen lokal appliziert werden.
21. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 18 bis 20,
25 dadurch gekennzeichnet,
daß das Radionuklid ausgewählt ist aus der Gruppe ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{90}Y
und ^{107}Ag .
22. Verwendung von kolloidalen Lösungen zur Herstellung von Mitteln für die Therapie
30 proliferativer Erkrankungen,
dadurch gekennzeichnet,

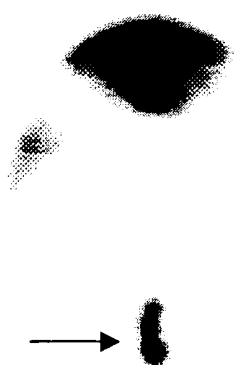
daß die kolloidale Lösung mit einem Radionuklid der Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y markiert ist.

- 5 23. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß die kolloidale Lösung mit einem Radionuklid ausgewählt aus der Gruppe ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{160}Tb , ^{162}Tb , ^{198}Au und ^{107}Ag markiert ist.
- 10 24. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Kolloid durch eine Redoxreaktion in Gegenwart eines radioaktiven Salzes hergestellt wird.
- 15 25. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß das Kolloid durch Änderung des pH-Wertes in einer wäßrigen oder alkoholischen Lösung in Gegenwart eines radioaktiven Salzes hergestellt wird.
- 20 26. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Teilchengröße der kolloidalen Partikel zwischen 5 und 1000 nm liegt.
- 25 27. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Teilchengröße der kolloidalen Partikel zwischen 300 und 600 nm liegt.
- 30 28. Verwendung von kolloidalen Lösungen gemäß Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet,
daß die kolloidale Lösung mit Hilfe von Tensiden oder anderen amphiphilen Substanzen stabilisiert wird.
29. Verwendung von radioaktiv markierten Schwefelkolloiden zur Herstellung von Mitteln für die Therapie proliferativer Erkrankungen.

Fig.1



W.N.1852 Katheter



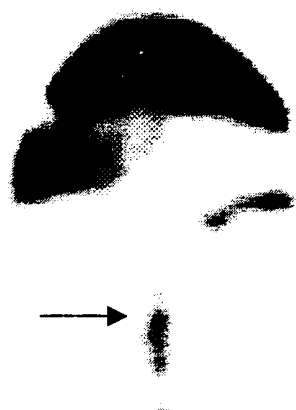
W.N.1852 dyn., 1h



Fig. 2



W.N.1839 Katheter



W.N.1839 dyn., 1h



Fig. 3

