

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.³: A 61 K 49/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

629 964

⑫1 Gesuchsnummer: 6943/77

⑫2 Anmeldungsdatum: 06.06.1977

⑫3 Priorität(en): 07.06.1976 CA 254190

⑫4 Patent erteilt: 28.05.1982

⑫5 Patentschrift
veröffentlicht: 28.05.1982

⑦3 Inhaber:
Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)

⑦2 Erfinder:
Jacques Andre Nadeau, Ville St. Laurent/Quebec
(CA)

⑦4 Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

⑤4 Ausrüstung für die Herstellung einer Technetium-99m-Calciumphytatkolloid-Injektionslösung.

⑤7 Kolloidbildende, für die medizinische Diagnose verwendbare Ausrüstung mit zwei getrennten Behältern, wovon der eine einen gefriergetrockneten Zinn(II)-phytatkomplex und der andere eine gepufferte wässrige Lösung von Calciumchlorid enthält. Die Ausrüstung eignet sich für die Herstellung eines injizierbaren, wässrigen Kolloids von Technetium-99m-Calciumphytat für die Sichtbarmachung der Leber, der Milz und des Knochenmarks.

PATENTANSPRÜCHE

1. Ausrüstung für die Herstellung einer Technetium-99-m-Calciumphytatkolloid-Injektionslösung, dadurch gekennzeichnet, dass sie in getrennten Behältern

a) ein gefriergetrocknetes festes Gemisch von Natriumphytat und Zinn(II)-chlorid und

b) eine gepufferte wässrige Lösung von Calciumchlorid mit einem pH-Wert von 2,7–3,7

enthält, wobei die Gewichtsanteile von Natriumphytat und Calciumchlorid annähernd gleich sind.

2. Ausrüstung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert der Calciumchloridlösung 3,1–3,3 beträgt.

3. Ausrüstung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das gefriergetrocknete Gemisch a) 10 mg Natriumphytat und 1 mg Zinn(II)-chlorid in Form eines Dihydrats enthält, und dass die gepufferte wässrige Lösung b) 12,5 mg Calciumchlorid als Dihydrat und 12,5 mg Kaliumbiphthalat, gelöst in 2,5 ml isotonomischer Salzlösung, enthält.

4. Verwendung der Ausrüstung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines injizierbaren wässrigen Kolloids von Technetium-99-m-Calciumphytat, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Komponente a) 2–8 ml einer Lösung, die 20–50 Millicurie Natriumpertechnat Tc 99m enthält, zugibt und zu diesem Gemisch die Komponente b) hinzufügt.

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Natriumphytat der Komponente a) zu Calciumchlorid der Komponente b) 1:1 beträgt.

Die Erfindung betrifft eine Ausrüstung bzw. einen Reagensatz bzw. eine Testpackung, diese Ausdrücke werden hier synonym verwendet, die für die medizinische Diagnose geeignet ist und die kombiniert einen lyophilisierten Zinn-(II)-phytatkomplex und eine gepufferte Calciumchloridlösung enthält.

Andere Verfahren werden in der Literatur beschrieben oder in der Praxis verwendet, bei denen diagnostische Zusammensetzungen des Technetiums Tc 99m eingesetzt werden, die für die Darstellung bzw. Abbildung der Leber geeignet sind. Für diese Verfahren gelten jedoch bestimmte Gesichtspunkte, wodurch ihre Verwendbarkeit begrenzt ist.

Bei einem solchen Verfahren wird eine injizierbare Lösung aus Technetium 99m verwendet, das als Pertechnationen, komplexiert mit Natriumphytat, vorliegt. Obgleich diese Zusammensetzung die Abbildung bzw. die Darstellung der Leber ermöglicht, ist es für die Abbildung bzw. Darstellung der Milz und des Knochenmarks nicht zufriedenstellend.

Eine andere für die Diagnose geeignete derartige Zubereitung ist als Technetium Tc 99m-Schwefelkolloid bekannt. Obgleich Zusammensetzungen dieser Art für die Abbildung der Milz und des Knochenmarks wie auch der Leber geeignet sind, können sie von dem Kliniker nur schwer und unter grossem Zeitaufwand verwendet werden. Da das injizierbare Schwefelkolloid frisch hergestellt werden muss, muss die Person, die das Verfahren durchführt, eine Reihe von zeitverbrauchenden Stufen durchführen, einschliesslich der Zugabe der Pertechnatlösung, der Ansäuerung, Erhitzen der Lösung, weitere pH-Wert-Einstellung, Abkühlen und Stehenlassen während einiger Zeit. Dieses zeitraubende Verfahren ist ein inhärenter Nachteil bei der Verwendung solcher Technetium 99m-Schwefelkolloide.

Gegenstand der Erfindung ist die im Patentanspruch 1 definierte, für die Abbildung der Leber, der Milz und des

Rückenmarks geeignete Diagnoseausrüstung. Die erfindungsgemässe Ausrüstung bzw. der Reagensatz, die normalerweise ausreichend Material für mehr als eine Dosis enthält, umfasst somit zwei Behälter, enthaltend die Komponente a) bzw. b).

Der erste der beiden Behälter enthält beispielsweise ein gefriergetrocknetes Gemisch von 9–11 mg, bevorzugt 10 mg, Natriumphytat und 0,5–1,1 mg, bevorzugt 1 mg, Zinn(II)-chloriddihydrat. Der zweite der Behälter enthält beispielsweise 10–15 mg, bevorzugt 12,5 mg, Calciumchloriddihydrat, gepuffert mit 10–15 mg, bevorzugt 12,5 mg, Kaliumbiphthalat, gelöst in 2,5 ml isotonomischer Salzlösung bzw. Kochsalzlösung. Dies ergibt ungefähr 10 mg Calciumchloriddihydrat/10 ml Lösung.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die im Patentanspruch 4 definierte Verwendung der beschriebenen Ausrüstung.

Bei der Herstellung bevorzugter Ausführungsformen der erfindungsgemässen Diagnoseausrüstung ist es wesentlich, dass die beiden Ampullen unter Beachtung aseptischer Verfahren und unter Verwendung isotonomischer Kochsalzlösung als Verdünnungsmittel hergestellt werden, so dass die beiden Bestandteile verträglich sind, und ohne weitere Behandlung nach dem Vermischen intravenös injiziert werden können.

Ein weiteres wichtiges Merkmal der vorliegenden Erfindung ist das Mengenverhältnis an Phytatsalz des Reagens Nr. 1 und dem Calciumsalz von Reagens Nr. 2. Bei der vorliegenden Erfindung ist es wichtig, dass das Gewichtsverhältnis von Phytatsalz zu Calciumsalz etwa 1:1 beträgt. Bei der

Herstellung der Komponenten der erfindungsgemässen Ausrüstung kann die erste Komponente durch Auflösen von 10 Gewichtsteilen Natriumphytat und 1 Gewichtsteil Zinn(II)-chloriddihydrat in Wasser, wobei das Wasser durch Chlorwasserstoffsäure etwas angesäuert wird, und Verdünnen mit Wasser auf eine Konzentration von etwa 0,1–1 Gew.-% Natriumphytat hergestellt werden. Die Vorratslösung kann dann in einzelne Dosismengen geteilt und die einzelnen Dosismengen können aseptisch gefriergetrocknet werden, wobei man ein leicht lösliches Gemisch von 10 mg Natriumphytat und 1 mg Zinn(II)-chlorid erhält. Die zweite Komponente der Ausrüstung bzw. des Reagenssatzes kann hergestellt werden, indem man gleiche Gewichtsteile Calciumchloriddihydrat und Kaliumbiphthalat in Wasser löst, den pH-Wert auf ungefähr 3,2 unter Verwendung von Chlorwasserstoffsäure und Natriumhydroxidlösung einstellt und das Gemisch mit Wasser auf eine Konzentration von ungefähr 0,5 Gew.-% Calciumchlorid verdünnt. Die Vorratslösung bzw. Massenlösung kann dann aseptisch in einzelne Ampullen mit Lösung geteilt werden, die jeweils 12,5 mg Calciumchlorid pro Ampulle enthalten.

Die die Komponente 1 und die Komponente 2 enthaltende Ausrüstung kann leicht als Diagnosemittel für die Abbildung der Leber, der Milz und des Knochenmarks auf folgende Weise verwendet werden. Zu dem gefriergetrockneten Gemisch aus Natriumphytat und Zinn(II)-chlorid gibt man eine Lösung von 2–8 ml einer Lösung, die ungefähr 20–50 Millicurie Natriumpertechnat Tc 99m enthält. Ein injizierbares Kolloid von Calciumphytat, das mit Tc 99m markiert ist, ist durch die Zugabe der gepufferten Calciumchloridlösung zu dem oben beschriebenen Natriumphytat-Pertechnat-Gemisch erhältlich. Dieses radioaktive Kolloid kann sofort ohne weitere Behandlung injiziert werden.

Bei der Verwendung der erfindungsgemässen Ausrüstung für die Abbildung bzw. Sichtbarmachung der Leber, der Milz und des Knochenmarks kann eine wässrige Lösung von 2–8 ml der erforderlichen Menge an Natriumpertechnat Tc 99m, verfügbar als Technetium 99m oder aus einem sterilen Generator der Art, wie sie in der US-Patentschrift

3 369 121 beschrieben wird, mit dem lyophilisierten Gemisch von Natriumphytat und Zinn(II)-chlorid vermischt werden, wobei eine Lösung gebildet wird, die reduzierte Pertechnationen gebunden an das Phytat enthält. Diese Lösung kann dann aseptisch mit der gepufferten Calciumchloridlösung unter Bildung von Calciumphytat Tc 99m-Kolloid vermischt werden, das sofort für die Injektion bereit ist. Im Gegensatz zu der bekannten Natriumphytat-Pertechnat-Lösung, die hauptsächlich für die Abbildung bzw. Sichtbarmachung der Leber geeignet ist, ermöglicht die beschriebene Ausrüstung eine wirksame Abbildung nicht nur der Leber, sondern ebenfalls der Milz und des Knochenmarks eines Patienten. Die intravenöse Injektion von ungefähr 2–5 Millicuries von Tc 99m-Calciumphytat-Kolloid wird gefolgt von der Abbildung bzw. Sichtbarmachung dieser Organe einige Minuten später. Die beschriebene Ausrüstung ist besonders einfach und kann leicht von dem Kliniker mit maximaler Wirtschaftlichkeit hinsichtlich Zeit und Mühe verwendet werden.

Beispiel 1

Herstellung der Ausrüstung:

Ampulle Nr. 1, die ein gefriergetrocknetes Gemisch von 10 mg Natriumphytat und 1 mg Zinn(II)-chlorid enthält.

Eine Lösung wird hergestellt, indem man 40 g Natriumphytat in 3200 ml sterilem Wasser auflöst und sie dann mit einem Gemisch von 4 g Zinn(II)-chloriddihydrat, 7 ml Chlorwasserstoffsäure und 200 ml sterilem Wasser vermischt. Zu der entstehenden Lösung gibt man ausreichend steriles Wasser, so dass man ein Gesamtvolumen von 8000 ml erhält. Diese Lösung wird dann in 2-ml-Teile unterteilt und in 10-cm³-Ampullen gefüllt. Die unterteilten Lösungen werden dann aseptisch gefriergetrocknet. Man erhält ein leicht lösliches gefriergetrocknetes Gemisch von 10 mg Natriumphytat und 1 mg Zinn(II)-chlorid in jeder Ampulle, das unter Stickstoffatmosphäre gelagert wird.

Ampulle Nr. 2, die eine gepufferte Lösung von Calciumchlorid enthält.

Eine Lösung wird aus 50 g Calciumchloriddihydrat in 6500 ml sterilem Wasser hergestellt. Die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure bis zu einem pH-Wert von 1,5 angesäuert. Zu der angesäuerten Lösung gibt man 50 g Kaliumbiphthalat und rührt, bis die Lösung vollständig gelöst ist. Eine Lösung von 1n-Natriumhydroxid wird zugegeben, bis die Lösung einen pH-Wert von $3,2 \pm 0,1$ besitzt. Weiteres steriles Wasser wird dann zugegeben, um das Gesamtvolumen der Lösung auf 10 000 ml einzustellen. Die Lösung wird dann in einzelne 2,5-ml-Teile unterteilt und unter Stickstoff in 6-cm³-Ampullen gelagert. Jede Ampulle enthält in Lösung 12,5 g Calciumchlorid ($5 \text{ mg} \pm 0,5 \text{ mg/ml}$) und 12,5 mg Kaliumbiphthalat ($5,0 \text{ mg} \pm 0,5 \text{ mg/ml}$) und besitzt einen pH-Wert von $3,2 \pm 0,1$.

Beispiel 2

Verwendung der Diagnoseausrüstung bei der Herstellung eines injizierbaren Tc-99m-Kolloids:

2–8 ml einer sterilen Kochsalzlösung mit 20–50 Millicuries Natriumpertechnat-Tc-99m (normalerweise etwa 25 Millicuries) werden aseptisch zu dem Inhalt der Ampulle Nr. 1 von Beispiel 1 gegeben. Mit steriler Salzlösung wird gegebenenfalls das Volumen auf 8 ml eingestellt. Dann werden 2 ml des Inhalts der Ampulle Nr. 2, die Calciumchlorid-Pufferlösung enthält, aseptisch in die Ampulle Nr. 1 übertragen, so dass man ein Gesamtvolumen von 10 ml erhält. Das entstehende Gemisch wird dann geschüttelt. Man erhält die Enddosisform an injizierbarem Tc-99m-Calciumphytat-kolloid, das als Mittel für die Abbildung bzw. Sichtbarmachung der Leber, der Milz und des Knochenmarks geeignet ist. Die Endform enthält mehr als genug für eine Dosis, normalerweise 3–5 Dosen, die 2–5 Millicuries/Dosis enthalten.