(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 692 33 433 T2** 2005.10.13

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 577 657 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **692 33 433.5**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US92/01157**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **92 906 965.6**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 92/014494**
(86) PCT-Anmeldetag: **12.02.1992**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **03.09.1992**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.01.1994**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **13.10.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.10.2005**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 51/12**
A61P 19/02

(30) Unionspriorität:
656397 15.02.1991 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

(73) Patentinhaber:
Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo., US

(74) Vertreter:
Sternagel, Fleischer, Godemeyer & Partner, Patentanwälte, 51429 Bergisch Gladbach

(72) Erfinder:
SIMON, Jaime, Angleton, US; MC MILLAN, Kenneth, Richwood, US; WILSON, A., David, Richwood, US; HUFF, L., Harrell, Lake Jackson, US

(54) Bezeichnung: **SCHICHTFÖRMIGE GEMISCHTE METALLHYDROXIDE ZUR STABILISIERUNG VON RADIOAKTIVEN KOLLOIDEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung bezieht auf eine Zusammensetzung, ein Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzung und auf die Verwendung der Zusammensetzung bei der Behandlung von Arthritis und anderen Krankheiten, wo ein radioaktives Kolloid in therapeutischen und diagnostischen Vorgehensweisen verwendet wird. Insbesondere enthält die Zusammensetzung dieser Erfindung ein radioaktives Kolloid, das damit vermischt eine stabilisierende wirksame Menge eines geschichteten gemischten Metallhydroxids aufweist. Die Zusammensetzung zeigt erhöhte Retention von Radioaktivität an der Injektionsstelle, zum Beispiel in einer Gelenkhaut, im Vergleich zur Retention von Formulierungen ohne solch einen Stabilisator.

[0002] Rheumatische Arthritis ist eine weit verbreitete Krankheit, die durch chronische Entzündung der Synovialhaut, die das erkrankte Gelenkt auskleidet, gekennzeichnet ist. Übliche Behandlungsmethoden für schwere Fälle von rheumatischer Arthritis umfassen die Entfernung der Synovialhaut, zum Beispiel Synovektomie. Chirurgische Synovektomie hat viele Beschränkungen, einschließlich des Risikos des chirurgischen Eingriffs selbst und der Tatsache, dass ein Chirurg oft nicht die gesamte erkrankte Haut entfernen kann. Das verbleibende erkrankte Gewebe regeneriert sich schließlich, was dieselben Symptome bewirkt, die die Operation lindern wollte.

[0003] Strahlungssynovektomie ist strahlungsinduzierte Ablation von erkranktem Synovialhautgewebe, die durch Einspritzen einer radioaktiven Verbindung in die erkrankte Gelenkhaut bewirkt wird. Frühe Versuche, Strahlungssynovektomie durchzuführen, wurden durch die Wanderung der verwendeten radioaktiven Verbindungen und durch Austreten solcher Verbindungen aus der Gelenkhaut und in umgebendes gesundes Gewebe behindert. Die Instabilität von labilen Radionuklidkomplexen oder das Vorhandensein von kleinen markierten Teilchen resultierte im Austreten des Radionuklids aus der Gelenkhaut und Ablagerung in gesundem Gewebe. Wesentliches Austreten der radioaktiven Verbindung aus der Injektionsstelle setzt normales Gewebe gefährlichen Maßen von Radioaktivität aus. Wegen diesen Beschränkungen wurden neue radiomarkierte Verbindungen gesucht, die minimales Austreten aufweisen würden.

[0004] U.S.-Patent Nr. 4,752,464 beschreibt eine Zusammensetzung, die ein radioaktives Kolloid enthält, in welchem ein Radionuklid innerhalb einer Eisenhydroxid-Matrix eingeschlossen ist. Radioaktive Kolloide sind nützlich in Strahlungsablationsvorgängen, zum Beispiel Ablation einer Gelenkhaut bei rheumatischer Arthritis, ihre Verwendung kann trotzdem immer noch in wesentlichem Austreten von Radioaktivität aus einer Injektionsstelle, zum Beispiel einer Gelenkhaut, und in das umgebende normale Gewebe resultieren, wobei normales Gewebe einer unerwünschten Menge von Strahlung ausgesetzt wird. Um dieses Austreten zu kompensieren, wurde ein radioaktives Metall mit einer kurzen Halbwertszeit, wie etwa Dysprosium (Dy-165), zur Verwendung als das markierende Radionuklid vorgeschlagen. Wegen seiner kurzen Halbwertszeit (2,3 Stunden) zerfällt der Großteil der Dy-165-Radioaktivität bevor wesentliches Austreten auftreten kann und dabei wird die Strahlungsdosis, die normales Gewebe erfährt, minimiert.

[0005] Die Verwendung von radioaktiven Metallen mit einer kurzen Halbwertszeit beschränkt ernsthaft die Verwendbarkeit des therapeutischen Bestrahlungsvorgangs auf zwei Arten. Erstens verlieren radioaktive Zusammensetzungen, die mit Isotopen mit kurzer Halbwertszeit hergestellt wurden, eine wesentliche Menge an Radioaktivität wegen des Zerfalls während des Transports zu weit entfernten Orten. Zweitens müssen, um eine therapeutische Dosis einer Zusammensetzung, die ein radioaktives Metall mit einer kurzen Halbwertszeit enthält, zu erreichen, große Mengen von radioaktivem Stoffen verwendet werden. Als ein Ergebnis muss das Klinikpersonal große Mengen von radioaktiven Stoffen handhaben.

[0006] Es bleibt ein Bedarf nach einer therapeutischen radioaktiven Zusammensetzung, die nach Injektion, zum Beispiel in eine Gelenkhaut, über einen ausgedehnten Zeitraum an der Injektionsstelle bleiben würde, z. B. innerhalb der Gelenkhaut. Ausgedehnte Retention an der Injektionsstelle würde die Verwendung von Radionukliden mit einer längeren Halbwertszeit in therapeutischen Vorgängen, einschließlich Strahlungssynovektomie, ohne die Angst vor wesentlichem Austreten aus der Injektionsstelle und dem Aussetzen normalen Gewebes an Strahlung erlauben.

[0007] Es wurde nun festgestellt, dass die Zugabe eines geschichteten gemischten Metallhydroxids (LMMH) zu einer radiomarkierten Kolloidzusammensetzung in einer stabilisierten radiomarkierten Kolloidzusammensetzung resultiert. Die Verwendung der stabilisierten Kolloid-LMMH-Zusammensetzungen in therapeutischen Vorgängen resultiert in wesentlich vermindertem Austreten von Radioaktivität aus einer Injektionsstelle, zum Beispiel einer Gelenkhaut. Die stabilisierten kolloidalen Zusammensetzungen enthalten ein Radionuklid, ein Kolloid und ein LMMH. Das Kolloid kann ein Metallhydroxid-Kolloid, wie etwa Eisen(II oder III)-hydroxid, oder ein kolloidaler Ton, wie etwa Bentonit, sein. Die stabilisierten kolloidalen Zusammensetzungen können unter Verwendung von Radionukliden mit längeren Halbwertszeiten als zuvor verwendet hergestellt werden, wobei wesentliches Austreten aus der Injektionsstelle und Aussetzen normalen Gewebes an Strahlung stark minimiert

wird.

[0008] In dem Verfahren der vorliegenden Erfindung wird ein radioaktives Kolloid durch die Zugabe eines geschichteten gemischten Metallhydroxids (LMMH) stabilisiert. Solche stabilisierten radioaktiven Kolloide sind in der therapeutischen Strahlungsbehandlung von Arthritis, um erkranktes Gewebe abzutragen, nützlich.

[0009] Stabilisierung von radioaktiven Kolloiden umfasst das Verhindern von Austreten von radioaktiven Nukliden aus einer Injektionsstelle in umgebendes normales Gewebe. Die stabilisierten Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten therapeutische Radionuklide, Radionuklid absorbierende Kolloide und stabilisierende LMMHs.

[0010] Während man nicht an eine Theorie gebunden sein möchte, mag es sein, dass die Zugabe von LMMH zu der radioaktiven Kolloidzusammensetzung Stabilisierung durch Erhöhen der Viskosität der Zusammensetzung erreicht.

HERSTELLUNG VON KOMPONENTEN DES STABILISIERTEN PRODUKTS

KOLLOIDE

[0011] Kolloide Stoffe, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, umfassen irgendwelche, die fähig sind, mit einem therapeutisch nützlichen Radionuklid markiert zu werden. Der Begriff "Kolloid" bedeutet, dass sowohl der Stoff in der dispergierten Phase als auch das Dispersionsmedium, das das kolloidale System enthält, umfasst ist. Das Dispersionsmedium kann flüssig oder gasförmig sein und ist vorzugsweise flüssig. Nützliche Kolloide sind anionische kolloidale Stoffe, einschließlich Metallhydroxid-Kolloiden, wie etwa Eisenhydroxid-Kolloid, kolloidalen Tonen, wie etwa Bentonit, makroaggregierten Proteinen, wie etwa makroaggregiertem Albumin, Ionenaustauschgelen oder -harzen und Polyaminen. Die bevorzugten Metallhydroxide sind Eisenhydroxid, einschließlich Eisen(II)-hydroxid und Eisen(III)-hydroxid, und Aluminiumhydroxid.

[0012] Bentonit, ein kolloidaler Ton, der hauptsächlich aus Montmorillonit ($Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot H_2O$) besteht, kann radioaktive Metalle durch Einschluss in der hochviskosen kolloidalen Matrix oder durch Ionenaustausch binden.

RADIONUKLIDE

[0013] Radionuklide, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, umfassen solche, die therapeutische Wirksamkeit, zum Beispiel in Strahlungsablationstherapien, wie etwa Strahlungssynovektomie, haben. Radionuklide sind vorzugsweise solche der Klasse der Seltenerden und andere Metalle mit nuklearen Eigenschaften von therapeutischem Wert. Beispiele für solche Metalle umfassen Holmium (Ho-166), Samarium (Sm-153), Lutetium (Lu-177), Lanthan (La-140), Gadolinium (Gd-159), Ytterbium (Yb-175), Indium (In-115m), Yttrium (Y-90), Scandium (Sc-47) und Rhenium (Re-186), (Re-188).

[0014] Die entsprechenden Radionuklide können auf verschiedene Arten hergestellt werden. In einem Kernreaktor wird ein Nuklid mit Neutronen beschossen, um ein Nuklid mit zusätzlichen Neutronen in seinem Kern zu erhalten. Zum Beispiel:

Ho-165 + Neutron → Ho-166 + γ

[0015] Typischerweise kann das gewünschte Radionuklid durch Bestrahlung eines geeigneten Targets, wie etwa des Metalloxids, hergestellt werden. Ein anderes Verfahren, Radionuklide zu erhalten, ist Beschießen von Nukliden mit Teilchen in einem linearen Beschleuniger oder Zyklotron. Noch eine andere Art, Radionuklide zu erhalten, ist, sie aus Spaltproduktmischungen zu isolieren. Radionuklide können nach in der Technik bekannten Verfahren erhalten werden.

HERSTELLUNG VON RADIOAKTIVEM KOLLOID

[0016] Markieren des Kolloids kann durch Ionenaustausch, Sorption, Einschluss oder andere bekannte Verfahren zur Bindung eines Radionuklids an ein anionisches Kolloid erreicht werden.

[0017] Radiomarkierte Metallhydroxid-Kolloide, die in dem Verfahren der vorliegenden Erfindung nützlich sind, umfassen solche, die durch ein Verfahren der gemeinsamen Ausfällung wie in US-Patent Nr. 4,752,464 beschrieben hergestellt werden. Unter Verwendung des Verfahrens der gemeinsamen Ausfällung wird das Radionuklid in konzentrierter Salzsäure gelöst, um eine Chloridform des Radionuklids herzustellen. Zu dieser Lösung wird dann eine Lösung von Eisen- oder Aluminiumchlorid gegeben. Natriumhydroxid wird dann in einer Menge zu dieser Lösung gegeben, die ausreichend ist, um den pH der Lösung auf einen Wert von 4 bis 9 einzustellen. Das Produkt ist ein aggregierter Niederschlag aus Eisen- oder Aluminiumhydroxid, in dem das verwendete Radionuklid eingeschlossen ist. Vorzugsweise enthält das Produkt des Verfahrens der gemeinsamen Ausfällung Teilchen im Größenbereich von 3 bis 20 µm.

[0018] Nützliche radiomarkierte Metallhydroxid-Kolloide können auch durch Sorption eines Radionuklids an ein zuvor hergestelltes Metallhydroxid-Kolloid hergestellt werden. Bei diesem Vorgang kann zuerst ein Metallhydroxid-Kolloid hergestellt werden, zum Beispiel indem ein Metallsalz mit Natriumhydroxid umgesetzt wird. Das resultierende Metallhydroxid-Kolloid wird dann mit einem Nuklid umgesetzt, um das radi-

oaktive Kolloid herzustellen.

GESCHICHTETE GEMISCHTE METALLHYDROXIDE (LMMH)

[0019] LMMH kann durch die folgende Formel dargestellt werden:

$Li_mD_dT(OH)_{(m+2d+3+na)}A_a^n$

worin:
m die Zahl an vorhandenen Li-Ionen darstellt;
D zweiwertige Metallionen darstellt;
d die Zahl von Ionen D in der Formel ist;
T dreiwertige Metallionen darstellt;
A einwertige oder mehrwertige Anionen darstellt, die nicht OH-Ionen sind;
a die Anzahl von Ionen A in der Formel ist;
n die Wertigkeit von A ist und
(m + 2d + 3 + na) gleich oder größer als 3 ist.

[0020] Geschichtete gemischte Metallhydroxide werden vorzugsweise durch unmittelbare ("blitzartige") gemeinsame Ausfällung hergestellt, wobei lösliche Metallverbindungen, z. B. Metallsalze, mit einem geeigneten alkalischen Stoff, der Hydroxylgruppen liefert, innig gemischt werden (unter Verwendung von nichtscherender Bewegung oder Rühren), um die Kristalle des gemischten Metallhydroxids zu bilden. Ein Unterscheidungsmerkmal der Zusammensetzung ist, dass die Kristalle im Wesentlichen eine Einfachschicht sind, das heißt eine Schicht aus dem gemischten Metallhydroxid pro Einheitszelle des Kristalls. Diese werden als "monodisperse" Kristalle bezeichnet, wenn sie in einem flüssigen Träger vorliegen und einzelne Kristalle aus einschichtigen gemischten Metallhydroxiden sind (siehe EPO Nr. 0,207,811, U.S.-Patent Nr. 4,664,843 und 4,790,954).

[0021] In der obigen Formel I kann m von 0 bis etwa 1 sein und am meisten bevorzugt ist m gleich 0,5 bis etwa 0,7, wenn nicht 0. Das D-Metall kann Mg, Ca, Ba, Sr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn sein und am meisten bevorzugt ist D gleich Mg, Ca oder Mischungen von diesen. Der Wert von d kann von 0 bis etwa 4 reichen, vorausgesetzt, dass sowohl m als auch d nicht 0 sind, und vorzugsweise ist der Wert von d etwa 1 bis etwa 3 und am meisten bevorzugt etwa 1. Das T-Metall ist vorzugsweise dreiwertig und kann Al, Ga, Cr oder Fe sein, vorzugsweise ist T gleich Al oder Fe und am meisten bevorzugt ist T gleich Al. Die A-Anionen können einwertig oder mehrwertig, einschließlich zweiwertig und dreiwertig, sein und sie können anorganische Ionen, wie etwa Halogenid, Sulfat, Nitrat, Phosphat, Carbonat sein. Vorzugsweise sind die A-Anionen Halogenid, Sulfat, Phosphat oder Carbonat oder sie können hydrophile organische Ionen, wie etwa Glykolat, Lignosulfonat, Polycarboxylat oder Polyacrylat, sein. Diese Anionen sind oft dieselben Anionen, die Teile der Metallverbindungsvorläufer bilden, aus denen diese Kristalle gebildet werden. Da "n" eine negative Zahl ist, ist "na" auch eine negative Zahl.

[0022] Verfahren zur Herstellung eines LMMH, das in der vorliegenden Erfindung nützlich ist, sind in U.S.-Patent Nr. 4,790,945 von Burba et al. offenbart. Um LMMH herzustellen, wird gemäß dem Burba-et-al.-Verfahren eine Mischung der ausgewählten löslichen Metallverbindungen, insbesondere der Säuresalze (z. B. Chlorid, Nitrat, Sulfat, Phosphat usw.), in einem wässrigen Träger gelöst. Verhältnisse der Metallionen in der Lösung sind vorbestimmt, um die Verhältnisse, die in dem Endprodukt gewünscht sind, zu ergeben. Die Konzentrationsgrenze der Metallverbindungen in der Lösung wird teilweise durch die Sättigungskonzentration der am wenigsten löslichen Metallverbindung in der Lösung bestimmt. Irgendein nicht gelöster Anteil der Metallverbindungen kann in dem Endprodukt als eine getrennte Phase verbleiben. Dies ist üblicherweise kein ernsthaftes Problem, wenn die Konzentration von solch einer getrennten Phase im Vergleich zu den löslichen Anteilen eine relativ kleine Menge ist und sie beträgt vorzugsweise nicht mehr als etwa 20 Prozent der Menge der löslichen Anteile. Die Lösung wird dann rasch und innig mit einer alkalischen Quelle von OH^--Ionen vermischt, während scherende Bewegung im Wesentlichen vermieden wird und dabei monodisperse Kristalle von LMMH gebildet werden. Ein bequemer Weg, solche Vermischung zu erreichen, ist Fließenlassen der verschiedenen Zufuhrströme in ein Misch-T-Stück, aus welchem die Mischung, die das Reaktionsprodukt, einschließlich der monodispersen LMMHs der obigen Formel I, trägt, fließt. Die Mischung kann dann filtriert werden, mit frischem Wasser gewaschen werden, um lösliche Fremdionen (wie etwa Na^+, NH_4^+-Ionen und andere lösliche Ionen), die nicht Teil des löslichen Produkts sind, zu entfernen.

[0023] Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der LMMH-Zusammensetzung der Formel I ist es, eine Lösung von Metallsalzen, vorzugsweise Magnesium- und Aluminiumsalzen (etwa 0,25 M) mit einer geeigneten Base, wie etwa Ammonium- oder Natriumhydroxid, in Mengen umzusetzen, die ausreichend sind, um das LMMH auszufällen. Bei Ammoniumhydroxid liegt der bevorzugte Bereich zwischen 1 und 1,5 Äquivalenten OH^- pro Äquivalent Anion.

[0024] Die Ausfällung sollte mit wenig oder keiner Scherung erfolgen, so dass die resultierende Ausflockung nicht zerstört wird. Ein Verfahren, dies zu erreichen, ist es, die beiden Ströme, den Salzstrom und den Basenstrom, gegeneinander strömen zu lassen, so dass sie in einem konvergierenden Bereich mit niedriger Scherung, wie er etwa in einem Misch-T zu finden wäre, aufeinander treffen. Das Reaktionsprodukt wird dann filtriert und gewaschen und erzeugt einen Filterkuchen aus etwa 10 Prozent Feststoffen.

(Siehe Europäische Patentanmeldung Nr. 02 07 811).

[0025] Die LMMH-Kristalle haben eine positive Ladung, die mit der Oberfläche der LMMH-Kristalle verbunden ist und werden demnach weniger leicht in unpolaren als in polaren Flüssigkeiten dispergiert. Es mag erwünscht sein, das LMMH zu modifizieren, um es leichter in der Flüssigkeit der Wahl dispergierbar zu machen. Solche Modifikation kann zum Beispiel erreicht werden, indem die LMMH-Kristalle behandelt werden, zum Beispiel mit einer aliphatischen Carbon- oder Fettsäure, wie etwa Stearinsäure.

IONENAUSTAUSCHMEDIUM

[0026] Zusätzlich kann die stabilisierte radioaktive Kolloidzusammensetzung auch ein anionisches Austauschmedium enthalten, um überschüssiges Nuklid in der radioaktiven Zusammensetzung zu binden. Das Ionenaustauschmedium kann auch Radionuklide, die aus dem Kolloid an der Injektionsstelle verdrängt wurden, binden und hilft, Austreten von Radioaktivität aus einer Injektionsstelle zu verhindern. Ionenaustauschmedien, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, umfassen negativ geladene Tone, zum Beispiel Bentonit, oder andere wohl bekannte kommerziell erhältliche anionische Austauschmedien.

HERSTELLUNG DES STABILISIERTEN PRODUKTS

STABILISIERTE RADIOAKTIVE KOLLOIDE

[0027] Die stabilisierten radiomarkierten Kolloid der vorliegenden Erfindung werden im Allgemeinen durch Mischen eines Kolloids mit einem LMMH hergestellt. Das Kolloid kann vor dem LMMH-Mischschritt oder gleichzeitig damit radiomarkiert werden. Im Allgemeinen wird sich der kolloide Stoff in Suspension oder in Lösung befinden. Das LMMH kann in fester Form oder in Suspension vorliegen. Die Menge von LMMH in der endgültigen kolloidalen Zusammensetzung wird mit der beabsichtigten Verwendung variieren und wird die Menge sein, die wirksam ist, Austreten von Radioaktivität aus einer Injektionsstelle der Zusammensetzung zu verringern. Im Allgemeinen wird die Menge an LMMH in der Endzusammensetzung im Bereich von 0,01 Gew.-% bis zu 2,5 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen.

[0028] Das LMMH wird mit einem Kolloid, das das Radionuklid trägt, einschließlich Eisenhydroxid oder negativ geladenen Tonen, wie etwa Bentonit, gemischt. Die Menge des Kolloids in der Endzusammensetzung wird in Übereinstimmung mit der Art von Kolloid und mit der speziellen beabsichtigten Verwendung der Zusammensetzung variieren, wird aber im Allgemeinen im Bereich von 0,5 Gew.-% bis 2,5 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen.

[0029] Zusätzlich kann ein Ionenaustauschmedium zu der stabilisierten radioaktiven Kolloidzusammensetzung gegeben werden, um überschüssiges Radionuklid zu binden. Das Ionenaustauschmedium kann ein negativ geladener Ton, wie etwa Bentonit, sein. Im Allgemeinen wird die Menge an Ionenaustauschmedium in der Zusammensetzung etwa weniger als 1,0 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung betragen.

[0030] Die stabilisierten radiomarkierten kolloidalen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind in therapeutischen und diagnostischen Vorgehensweisen nützlich und sind besonders in therapeutischen Strahlungsbehandlungen für Arthritis nützlich. Diese Zusammensetzungen sind besonders in therapeutischen Strahlungsablationsvorgängen, zum Beispiel Strahlungssynovektomie, nützlich. Bei solchen Vorgängen wird eine therapeutisch wirksame Menge der radioaktiven Zusammensetzung einem Patienten, der solch einer Behandlung bedarf, zum Beispiel durch Injektion in die Gelenkhaut eines arthritischen Knies, verabreicht. Die radiomarkierten kolloidalen Zusammensetzungen werden mithilfe eines pharmazeutisch verträglichen Trägers injiziert. Pharmazeutisch verträgliche Träger sind ein flüssiges Medium, in welchem die radiomarkierte kolloidale Zusammensetzung gelöst oder suspendiert werden kann, und umfassen zum Beispiel Wasser, Pufferlösungen, wie etwa Phosphonat oder Carbonat, Glykole, physiologische Kochsalzlösung oder phosphatgepufferte physiologische Kochsalzlösung.

[0031] Die therapeutisch wirksame Menge wird mit vielen Faktoren, einschließlich der Halbwertszeit des verwendeten Radionuklids, des speziellen verwendeten Kolloids, der Injektionsstelle und der gewünschten Menge an Radioaktivität, die der Injektionsstelle zugeführt werden soll, variieren. In Abhängigkeit von der therapeutischen Vorgehensweise ist die gewünschte Menge an Radioaktivität, die der Injektionsstelle zugeführt wird, die Menge, die ausreichend ist, um das erkrankte Gewebe oder die erkrankten Zellen zu töten oder abzutragen. Im Allgemeinen wird dies eine ausreichende Menge von radioaktivem Stoff sein, um dem erkrankten Gewebe etwa 500 bis etwa 150.000 Rad zuzuführen. Eine bevorzugte Dosis ist die, die dem erkrankten Gewebe 2.000 bis 50.000 Rad zuführt.

[0032] Die Erfindung wird ferner durch eine Betrachtung der folgenden Beispiele, die rein exemplarisch für das Verfahren der Erfindung gedacht sind, erläutert.

Beispiel 1 Herstellung von LMMH, $MgAl(OH)_{4,7}Cl_{0,3}$

[0033] LMMH wurde nach dem Verfahren von Burba, offenbart in U.S.-Patent Nr. 4,790,954, hergestellt. Im Allgemeinen wurde ein Lösung von

$MgCl_2 \cdot AlCl_3$ (0,25 M) in einen Arm eines Misch-T-Stücks gepumpt. NH_4OH (0,25 M) wurde in einen zweiten gegenüberliegenden Arm des T-Stücks gepumpt, so dass die beiden Lösungen sich in dem T trafen. Das Produkt der gemeinsamen Ausfällung wurde aus dem dritten Arm in ein Becherglas gegossen und bestand im Wesentlichen aus empfindlichen Flocken von Einfachkugeln, Einfachschichten und Mikrokristallen von LMMH mit der ungefähren Formel $MgAl(OH)_{4,7}Cl_{0,3}$, die in einer wässrigen Lösung von NH_4Cl suspendiert waren. Das Produkt wurde filtriert, gewaschen und trocken gezogen.

Beispiel 2 Stabilisierung von HO-166-Eisenhydroxid-Kolloid mit LMMH

[0034] Ein Volumen von 15 ml 0,01 M $FeSo_4$-Lösung wurde in jede von 4 Ampullen gegeben und 15 ml 0,1 N NaOH wurden in jede Ampulle gegeben. Dies wurde vermischt und 10 Minuten stehen lassen. Die Ampullen wurden 2 bis 3 Minuten zentrifugiert und die flüssige Fraktion wurde durch Dekantieren entfernt. Die Lösungen wurden mit 15 ml Wasser gewaschen und die Suspension wurde wiederum zentrifugiert und dekantiert. 15 ml Phosphatpuffer (0,4 M, pH 7) wurden zugegeben und die Feststoffe wurden durch Zentrifugieren, gefolgt von Dekantieren, isoliert. Die Feststoffe wurden in 5 ml Phosphatpuffer erneut suspendiert und in einer 20-ml-Ampulle vereinigt. Nach Zentrifugieren wurde die Flüssigkeit wiederum durch Dekantieren entfernt. Die Feststoffe wurden erneut in 5 ml HO-166-Lösung (3×10^{-4} M HO in 0,1 N HCl, die Spurenmengen von HO-166 enthielt) und zusätzlichen 5 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wurde unter Verwendung von HCl auf einen pH von etwa 7–8 eingestellt.

[0035] Zu einer Ampulle, die das HO-166-Kolloid enthielt, wurden 5,0 ml $MgAl(OH)_{4,7}Cl_{0,3}$ (11,8 Gew.-% in destilliertem Wasser), wie in Beispiel 1 hergestellt, gegeben und die Suspension wurde vermischt, um die Kolloiden in dem LMMH-Medium zu suspendieren. Nach Mischen war die Zusammensetzung viskos.

[0036] Ein Volumen von 100 µl dieser Suspension wurde in die Gelenkhaut im Knie eines betäubten Kaninchens injiziert. Ein 2-Inch(5-cm)-NaI-Detektor, der mit einem Mehrkanalanalysator verbunden war, wurde verwendet, um die Menge an HO-166-Aktivität in der Gelenkhaut als eine Funktion der Zeit zu bestimmen, indem die γ-Photonen unter Verwendung von wiederholten 1-Minuten-Zählungen gezählt wurden. Kein Verlust an Aktivität aus der Gelenkhaut wurde für den untersuchten Zeitraum einer Stunde nachgewiesen. Eine Kontrollformulierung, der das LMMH fehlte, wurde in dem gegenüberliegenden Kniegelenk des Kaninchens getestet. Ein messbarer Verlust an Aktivität (etwa 2 Prozent) aus der Kontrollgelenkhaut wurde für den einstündigen Testzeitraum nachgewiesen.

Beispiel 3 Stabilisierung von Sm-153-Eisenhydroxid-Kolloid mit LMMH

[0037] Eine Masse von 0,203 g $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ wurde in 100 ml entionisiertem Wasser gelöst. Ein Volumen von 4 ml dieser 0,2-prozentigen $FeSO_4$-Lösung wurde in eine Ampulle gegeben und 800 µl von 1,0 N NaOH wurden zugegeben. Man ließ den dunkelgrünen Feststoff, der gebildet wurde, sich am Boden der Ampulle absetzen und die überschüssige Flüssigkeit wurde dekantiert. Der Feststoff wurde viermal durch erneutes Suspendieren in 4 ml entionisiertem Wasser, Zentrifugieren bei 4.500 U/min für 1 bis 2 Minuten und Dekantieren gewaschen.

[0038] Ein Volumen von 50 µl Sm-153-Lösung (3×10^{-4} M Sm, in 0,1 N HCl, die Spurenmengen von Sm-153 enthielt) wurde zu dem hergestellten Kolloid gegeben. LMMH, hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde in Wasser verdünnt, um eine LMMH-Dispersion von 11,8 Gew.-% bereitzustellen. 1 ml der LMMH-Dispersion wurde zu der Sm-153-Kolloidmischung gegeben, vermischt und der pH wurde mit HCl auf etwa 8–9 eingestellt.

[0039] Ein Volumen von 100 µl der resultierende Sm-153-Eisenhydroxid-LMMH-Dispersion wurde in die Gelenkhaut im Kniegelenk eines betäubten Kaninchens injiziert. Die Sm-153-Aktivität in der Gelenkhaut wurde über die Zeit bestimmt, indem ein NaI-Scintillationszähler über dem Kniebereich angeordnet wurde und die γ-Photonen unter Verwendung von wiederholten 1-Minuten-Zählungen gezählt wurden. Die Anzahl von Zählimpulsen, die in der Gelenkhaut (auf Zerfall korrigiert) verblieben, wurde dann als eine Funktion der Zeit aufgezeichnet. Die Ergebnisse zeigten keinen messbaren Verlust von Aktivität aus der Gelenkhaut innerhalb von 120 Minuten.

Beispiel 4 Stabilisierung eines Sm-153-Eisenhydroxid-Kolloids mit LMMH und Bentonit

[0040] In eine Ampulle wurden 2 ml 0,2-prozentige $FeSO_4$ (Gew./Vol.) gegeben. Hierzu wurden tropfenweise etwa 4 ml 0,1 N NaOH gegeben. Man ließ einen dunkelgrünen Feststoff sich am Boden der Ampulle absetzen und das überstehende wurde entfernt. Der Feststoff wurde in 4 ml destilliertem Wasser erneut suspendiert. Die Dispersion wurde dann bei 4500 U/min 3 Minuten zentrifugiert und das resultierende Überstehende wurde entfernt. Dieser Waschschritt mit destilliertem Wasser wurde zwei weitere Male wiederholt. Nach dem letzten Dekantieren des Überstehenden wurden 200 µl Sm-Lösung (3×10^{-4} M Sm, in 0,1 N HCl, die Spurenmengen von Sm-153 enthielt), zugegeben, gefolgt von der Zugabe von 200 ml isotonischer Kochsalzlösung.

[0041] Ein Volumen von 300 µl einer LMMH-Dispersion, die 1,4 Prozent Bentonit (Goldstar®) und 0,21 Prozent LMMH (hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben und in entionisiertem Wasser verdünnt) enthielt, wurde dann zugegeben. Nach Mischen ließ man die Dispersion 10 Minuten stehen, nach welcher Zeit 10 µl 0,1 N NaOH zugegeben wurden, gefolgt von zusätzlichen 300 ml der LMMH-Bentonit-Dispersion.

[0042] Ein Laborkaninchen wurde betäubt und 300 µl der hergestellten radiomarkierten Kolloid-LMMH-Bentonit-Dispersion wurden in die Gelenkhaut des rechten Knies injiziert. Die Sm-153-Aktivität in der Gelenkhaut wurde über die Zeit bestimmt, indem ein NaI-Scintillationszähler über dem Kniebereich angeordnet wurde und die γ-Photonen unter Verwendung von wiederholten 1-Minuten-Zählungen gezählt wurden. Die Anzahl von Zählimpulsen, die in der Gelenkhaut verblieben (auf Zerfall korrigiert) wurde dann als eine Funktion der Zeit aufgezeichnet. Kein Austreten von Radioaktivität aus der Gelenkhaut wurde während der 2,5-stündigen Dauer des Experiments nachgewiesen.

Kontrolle

[0043] Die Vorgehensweise wurde unter Verwendung von 300 µl des radiomarkierten Kolloids, zu dem kein LMMH-Bentonit gegeben worden war, wiederholt. Dasselbe Kaninchen wurde mit dieser Kontrolldispersion in die linke Kniegelenkhaut injiziert. Die Menge an Aktivität, die in der Gelenkhaut verblieb, wurde in der gleichen Art und Weise wie oben beschrieben bestimmt. In dem linken Kontrollknie war eine Abnahme in der Menge an Aktivität, die in der Gelenkhaut verblieb, anhand einer Abnahme der Zählimpulse in der Gelenkhaut über die Zeit ersichtlich.

Beispiel 5 Stabilisierung von Sm-13-Bentonit mit LMMH

[0044] Ein Volumen von 500 µl LMMH-Bentonit-Dispersion, die 1,4 Prozent Bentonit und 0,21 Prozent LMMH (hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben und in entionisiertem Wasser verdünnt) enthielt, wurde in eine Ampulle gegeben. 10 µl Sm-Lösung (3×10^{-4} M Sm, in 0,1 N HCl, die Spurenmengen von Sm-153 enthielt) wurden zugegeben. Ein Volumen von 100 µl der resultierenden Sm-153-LMMH-Bentonit-Dispersion wurde in die rechte Kniegelenkhaut eines betäubten Kaninchens injiziert. Die Menge an Aktivität in der Gelenkhaut als ein Funktion der Zeit wurde bestimmt und berechnet wie in Beispiel 1 beschrieben. Stoff, der in der gleichen Art und Weise hergestellt wurde, wurde auch in die linke Kniegelenkhaut des Kaninchens injiziert. Die Anzahl der Zählimpulse in der Gelenkhaut als eine Funktion der Zeit blieb für beide Proben konstant.

[0045] Nachdem oben bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung beschrieben wurden, werden den Fachleuten verschiedene Modifikationen der Techniken, Vorgehensweisen, des Stoffs und der Apparaturen ersichtlich sein. Es ist beabsichtigt, dass dadurch alle solche Variationen vom Umfangs der angefügten Ansprüche umfasst sind.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, enthaltend:
ein Kolloid, das mit einem Radionuklid markiert werden kann;
ein Radionuklid und
ein geschichtetes gemischtes Metallhydroxid der Formel

$$Li_mD_dT(OH)_{(m+2d+3+na)}A_a^n$$

worin:
m gleich 0 bis 1 ist;
D ein zweiwertiges Metallion von Magnesium, Calcium, Barium, Strontium, Mangan, Eisen, Kobalt, Nickel, Kupfer oder Zink oder eine Mischung davon ist;
d gleich 0 bis 4 ist,
unter der Voraussetzung, dass m und d nicht beide 0 sind;
T ein dreiwertiges Metallion von Aluminium, Gallium, Chrom oder Eisen ist;
A ein einwertiges oder mehrwertiges Ion von Halogenid, Sulfat, Nitrat, Phosphat, Carbonat, Glykolat, Ligninsulfat, Polycarboxylat oder Polyacrylat ist;
n die Wertigkeit des Anions A ist;
a die Anzahl von Anionen A in der Formel ist und die Summe (m + 2d + 3 + na) größer oder gleich 3 ist.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das Kolloid ein Eisen(II)-, Eisen(III)- oder Aluminiumhydroxid-Kolloid, Bentonit, makroaggregiertes Albumin, ein Ionenaustauschgel oder ein Ionenaustauschharz ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin das Kolloid Eisen(II)-hydroxid, Eisen(III)-hydroxid oder Bentonit ist.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, die ferner ein Ionenaustauschmedium enthält.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin m gleich 0,5 bis 0,75 ist, D gleich Magnesium oder Calcium oder eine Mischung davon ist, d gleich 1 bis 3 ist und T gleich Aluminium oder Eisen ist.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin m gleich 0 ist, D gleich Magnesium ist und T gleich Aluminium ist.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 5, worin dieses geschichtete gemischte Metallhydroxid die

Formel hat:

$Mg_xAl_y(OH)_zA_a^n$

worin:
x gleich 1 bis 3 ist;
y gleich 1 ist;
z gleich 3 bis 5 ist;
A ein Halogenid, Sulfat, Phosphat oder Carbonat ist;
n die Valenz von A ist und
a gleich 0,1 bis 1,0 ist.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, worin x gleich 1 ist, y gleich 1 ist, z gleich 4,7 ist und a gleich 0,3 ist.

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin das Radionuklid gleich Sm-153, Ho-166, Lu-177, La-140, Gd-159, Yb-175, In-115m, Y-90, Sc-47, Re-186 oder Re-188 ist.

10. Zusammensetzung an 9, worin das Radionuklid gleich Sm-153 oder Ho-166 ist.

11. Verfahren zur Herstellung einer stabilisierten radioaktiven Kolloidzusammensetzung, umfassend die Schritte:
(A) Markieren eines Kolloids mit einem Radionuklid;
(B) Hinzufügen eines geschichteten gemischten Metallhydroxids zu dem markierten Kolloid, wobei das geschichtete gemischte Metallhydroxid durch die Formel

$Li_mD_dT(OH)_{(m+2d+3+na)}A_a^n$

dargestellt wird, worin m, D, d, T, A, n und a wie in Anspruch 1 definiert sind.

12. Verfahren wie in Anspruch 11 beansprucht, wobei:
m im Bereich von 0,5 bis 0,75 liegt;
D gleich Magnesium oder Calcium oder eine Mischung davon ist;
d gleich 1 bis 3 ist und
A ein Halogenid, Sulfat oder Phosphat ist.

13. Verfahren wie in Anspruch 12 beansprucht, wobei das geschichtete gemischte Metallhydroxid wie in Anspruch 7 definiert ist.

14. Verfahren wie in einem der Ansprüche 11 bis 13 beansprucht, wobei das Radionuklid wie in Anspruch 9 oder 10 definiert ist.

15. Verfahren wie in einem der Ansprüche 11 bis 14 beansprucht, wobei das Kolloid ein Eisen(II)-, Eisen(III)- oder Aluminiumhydroxid-Kolloid, Bentonit, makroaggregiertes Albumin, ein Ionenaustauschgel oder ein Ionenaustauschharz ist.

16. Stabilisierte radioaktive Kolloidzusammensetzung wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert zur Verwendung in einem therapeutischen Behandlungsverfahren zur Ablation mit Strahlung, in welchem eine therapeutisch wirksame Menge der stabilisierten radioaktiven Kolloidzusammensetzung einem Patienten zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger verabreicht wird.

17. Verwendung einer stabilisierten radioaktiven Kolloidzusammensetzung wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 definiert in der Herstellung einer therapeutischen Formulierung zur Ablationsbehandlung mit Strahlung.

18. Verwendung eines geschichteten gemischten Metallhydroxids wie in Anspruch 1 definiert zur Stabilisierung einer radiomarkierten Kolloidzusammensetzung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen