



(12) PATENT

(19) NO

(11) 340538

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.
A61K 51/04 (2006.01)
A61K 103/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20073158	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.10.14 PCT/GB2005/003975
(22)	Inng.dag	2007.06.20	(85)	Videreføringsdag	2007.06.20
(24)	Løpedag	2005.10.14	(30)	Prioritet	2004.12.15, GB, 0427392
(41)	Alm.tilgj	2007.07.04			
(45)	Meddelt	2017.05.02			
(73)	Innehaver	GE Healthcare Ltd, Amersham Place, GB-HP79NA LITTLE CHALFONT, BUCKINGHAMSHIRE, Storbritannia			
(72)	Oppfinner	Ole Kristian Hjelstuen, c/o GE Healthcare AS, Postboks 4220 Nydalen, 0401 OSLO, Norge Grethe Karin Martinussen, c/o GE Healthcare AS, Postboks 4220 Nydalen, 0401 OSLO, Norge Gry Stensrud, c/o GE Healthcare AS, Postboks 4220 Nydalen, 0401 OSLO, Norge			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Flerdose, ikke-radioaktivt sett som ved rekonstituering med ^{99m}Tc-pertechnetatløsning gir en stabilisert radiofarmasøytisk ^{99m}Tc-tetrofosminsammensetning og fremgangsmåter for fremstilling			
(56)	Anførte publikasjoner	US 2004057899 A1 US 6428768 B1 US 4489053 A			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelsen angår stabiliserte radiofarmasøytiske ^{99m}Tc -sammensetninger med liganden tetrofosmin, som omfatter radiolysehemmeren askorbinsyre eller askorbat, i fravær av et antimikrobielt konserveringsmiddel. Oppfinnelsen tilveiebringer også frysetørkede sett som egner seg for forrådstillagning av flere pasientenhetsdoser av ^{99m}Tc -tetrafosmin metallkomplekser. Også enhetsdoser av ^{99m}Tc -tetrofosmin tilveiebringes, sammen med framgangsmåter for å tillage slike enhetsdoser av det frysetørkede forrådsglasset.

Teknikkens område

Den foreliggende oppfinnelsen angår et flerdose, ikke-radioaktivt sett som ved rekonstituering med ^{99m}Tc -pertechnetatløsning gir en stabilisert radiofarmasøytisk ^{99m}Tc -tetrafosminsammensetning, som omfatter radiolysehemmeren askorbinsyre eller askorbat, i fravær av et antimikrobielt konserveringsmiddel. Oppfinnelsen angår også framgangsmåter for framstilling av multiple pasientenhetsdoser av radiofarmasøytikumet ^{99m}Tc -tetrafosmin.

Bakgrunnen for oppfinnelsen

Radiofarmasøytika for diagnostisk avbildning basert på radioisotopen technetium ^{99m}Tc er kjent for en rekke kliniske diagnoser, blant annet funksjonsundersøkelser (f.eks. av nyrene), og perfusjonsundersøkelser (spesielt av hjertet og hjernen). Radioisotopen ^{99m}Tc har 6 timers halveringstid, og derfor tillages slike ^{99m}Tc -radiofarmasøytika vanligvis med såkalte «sett».

Disse settene for tillaging av ^{99m}Tc -radiofarmasøytika gjør det mulig for brukeren å lagere ikke-radioaktive, frysetørkede glass som inneholder de nødvendige reaktantene og er utformet for å rekonstitueres med ^{99m}Tc -pertechnetat (TcO_4^-) fra en ^{99m}Tc -kilde for å produsere det ønskede sterile radiofarmasøytiske ^{99m}Tc -midlet på en enkel måte. En steril løsning av ^{99m}Tc -pertechnetat i isotonisk saltløsning fås ved å eluere en technetiumgenerator med steril saltløsning på en måte som er kjent for fagfolk.

Sett for tillaging av ^{99m}Tc -radiofarmasøytika inneholder gjerne:

- (i) en ligand som danner et metallkompleks med ^{99m}Tc ,
- (ii) et biokompatibelt reduksjonsmiddel som kan redusere pertechnetat, d.v.s. Tc(VII) til det lavere oksidasjonstrinnet i det ønskede ^{99m}Tc -metallkompleksproduktet.

Det biokompatible reduksjonsmidlet for ^{99m}Tc -pertechnetatet er gjerne tinn(II)-ion, altså Sn(II) . Settet kan inneholde ytterligere bærersubstanser som for eksempel svake chelatdannere (f.eks. glukonat, glukohexonat, tartrat, fosfonat eller EDTA), stabilisatorer, pH-justerende midler, buffere, løselighetsmidler eller fyllstoffer (som mannitol, inositol eller natriumklorid), som gjør det lettere å håndtere og frysetørke komponentene i settet. For å forenkle lagring og distribusjon blir de ikke-radioaktive settene vanligvis levert frysetørket i et sterilt glass med lukkeanordning. Den frysetørkede formuleringen gjør det også lett for sluttbrukere å rekonstituere den med sterilt ^{99m}Tc -pertechnetat i saltløsning til det ønskede sterile, injiserbare radiofarmasøytiske ^{99m}Tc -midlet til bruk i mennesker. Holdbarheten for det ikke-radioaktive technetiumsettet kan være flere måneder.

Radiofarmasøytiske sammensetninger kan være utsatt for radiolyse, spesielt av løsningsmidlet (gjerne vann), som fører til at det dannes sterkt reaktive frie radikaler, som kan bryte ned en eller flere komponenter av sammensetningen i settet etter

- 5 rekonstitueringen. Det er kjent at man kan bruke radiolysehemmere eller fjernere av frie radikaler som kan bidra til å undertrykke en slik nedbrytning. Slike fjernere av frie radikaler tas gjerne fra kjente klasser av antioksidantforbindelser. Askorbinsyre og askorbater er kjent å fungere som stabilisatorer for tinn(II)-holdige ikke-radioaktive sett for tillaging av ^{99m}Tc -radiofarmasøytika fra US 4,364,920, og har siden hatt utstrakt anvendelse i ^{99m}Tc -radiofarmasøytiske preparater. Gentisinsyre som stabilisatorer for ^{99m}Tc -radiofarmasøytika er kjent fra US 4,233,284. *Para*-aminobenzosyre (PABA) og beslektede stabilisatorer for ^{99m}Tc -radiofarmasøytiske sammensetninger er kjent fra US 4,451,451.

Myoview™-settet er et 10 ml glass som inneholder den frysetørkede formuleringen:

15	Tetrofosmin	0,23 mg
	Tinn(II)klorid-dihydrat	30 µg
	Dinatriumsulfosalicylat	0,32 mg
	Natrium- <i>D</i> -glukonat	1,0 mg
	Natriumhydrogenkarbonat	1,8 mg
20	pH ved rekonstituering	8,3 – 9,1,

- som er forseglet under nitrogengass USP/NF i et 10 ml glass, som ved rekonstituering med sterilt natrium(^{99m}Tc)pertechnetat for injeksjon USP/Ph.Eur, gir en løsning som inneholder det hjerteavbildende radiofarmasøytikumet ^{99m}Tc -tetrofosmin. Myoview™-settet inneholder altså
- 25 ikke en radiolysehemmer.

- En injeksjonsklar eller «konjugat»-presentasjon av Myoview™ har vært i salg i Japan siden 1997. Denne «konjugat»-formen innbefatter et tetrofosmin- ^{99m}Tc -technetiumkompleks som er dannet på forhånd i vannløsning i et sprøyteglass, d.v.s. et glass med separat stempel og
- 30 nål, utformet slik at det skal være lett å sette dem sammen til en sprøyte som inneholder det radiofarmasøytiske midlet. Myoview™ «konjugat»-løsningen inneholder askorbinsyre i en konsentrasjon på 1,36 mg/ml (7,7 mmolar).

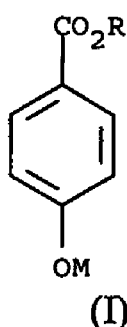
- Bastien et al [Nucl.Med.Comm., 20, 480-sammendrag 84 (1999)] rapporterer at rekkefølgen mellom tilsetting av saltløsning og pertechnetat til settet med Myoview™ kan virke inn på den radiokjemiske renheten (RKR) til ^{99m}Tc -tetrofosmin. Murray et al [Nucl.Med.Comm., 21, 845-849 (2000)] rapporterer at hvis det er for mye nitrogengass over væsknivået til Myoview™-

glasset under rekonstitueringen, kan det gi variable resultater for den radiokjemiske renheten på grunn av betydelige radiokjemiske forurensninger. Murray et al og pakningsvedlegget i settet med Myoview™ anbefaler at man med hensikt trekker inn luft i glasset under rekonstitueringen for å forebygge disse problemene. Dette oppnås ved å trekke ut 2 ml av gassen over væsknivået når en luftenål er på plass, slik at det trekkes inn 2 ml luft i glasset. Det antas at årsaken til problemet er reduktiv autoradiolyse, og at innføring av oksygen hemmer nedbrytningen.

Patel et al [J.Nucl.Med.Technol., 26(4), 269-273 (1998)] rapporterer resultatene av en undersøkelse av glass med Myoview™ som fås i handelen, og konkluderer at rekonstituering med det dobbelte av produsentens øvre grense for radioaktivitet (opptil 10 GBq ^{99m}Tc) blir vellykket, men gjør det ikke åpenbart hvilke restriksjoner som ble lagt på eluatet som ble brukt til ^{99m}Tc-pertechnetat-generatoren. Et slikt høyere radioaktivitetsinnhold sies å være fordelaktig på grunn av lavere strålingseksponering for personell (ett preparat i stedet for flere preparater), og mindre variasjon i resultatene fra kvalitetskontrollen. Faktisk rapporterer de ovenfor siterte Murray et al at de får dårlige resultater for den radiokjemiske renheten ved å bruke høyere radioaktivitetskonsentrasjon enn i pakningsvedleggene til Myoview™.

WO 02/053192 omfatter stabiliserte radiofarmasøytiske sammensetninger, som innbefatter:

- (i) et ^{99m}Tc-metallkompleks,
- (ii) en radiolysehemmer som omfatter askorbinsyre, *para*-aminobenzosyre eller gentisinsyre eller et av saltene til disse syrene med et biokompatibelt kation,
- (iii) ett eller flere antimikrobielle konserveringsmidler av formel (I):



der R er C₁₋₄-alkyl,
og M er H eller et biokompatibelt kation.

Eksempelene i WO 02/053192 omfatter framstilling av sammensetninger med stabiliserte ^{99m}Tc-tetrofosminkomplekser ved å tilsette løsninger av radiolysehemmere og antimikrobielle konserveringsmiddelløsninger til konvensjonelle Myoview™-sett. I WO 02/053192

framlegges det ikke noen spesifikke eksempler på frysetørkede sett som inneholder både tetrofosmin og en radiolysehemmer.

Den foreliggende oppfinnelsen

- 5 Den foreliggende oppfinnelsen dreier seg om et flerdose, ikke-radioaktivt sett for tillaging av stabiliserte radiofarmasøytiske ^{99m}Tc -tetrofosminsammensetninger, sammen med en framgangsmåte for å tillage multiple pasientenhetsdoser av ^{99m}Tc -tetrofosmin.

- Hvis man skal løse problemet med å gjøre et radiofarmasøytisk ^{99m}Tc -middel tilgjengelig
10 lengre etter rekonstitueringen, innebærer det at radioaktiviteten til ^{99m}Tc ved rekonstitueringen må være høy. Det skyldes at halveringstiden til ^{99m}Tc er på 6 timer, hvilket betyr at halvparten av radioaktiviteten som brukes til å tilveiebringe det diagnostiske bildet går tapt ved radioaktiv nedbryting for hver 6. time, og derfor vil også bare 1/4 av den opprinnelige radioaktiviteten være igjen etter 12 timer. Så høy radioaktivitet i lengre tid kan
15 innebære betydelige problemer med radiolyse i den radiofarmasøytiske ^{99m}Tc -sammensetningen.

- Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer derfor en radiolysehemmer i sammensetningen. Den aktive ingrediensen ^{99m}Tc -tetrofosmin er utsatt enten for radiolyse eller nedbrytning på
20 grunn av den reduserende virkningen til reduksjonsmidlet (som er tatt med for å hjelpe til med ^{99m}Tc -merkingen). Ved å bruke de stabiliserte sammensetningene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan sammensetningen brukes lengre etter den radioaktive merkingen, også med høyere ^{99m}Tc -radioaktivitet.

25 Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen.

- Et første aspekt ifølge den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe et flerdose, ikke-radioaktivt sett som ved rekonstituering med ^{99m}Tc -pertechnetatløsning gir en stabilisert radiofarmasøytisk ^{99m}Tc -tetrofosminsammensetning, karakterisert ved at nevnte sett omfatter en frysetørkede formuleringen i en tett tillukket, steril beholder utstyrt med en
30 lukkeanordning som tillater tilsats og uttak av løsninger under oppretthold av den sterile integriteten, hvori settet er formulert slik at det kan fås 4 til 30 pasientenhetsdoser av det radiofarmasøytiske ^{99m}Tc -tetrofosminmidlet fra nevnte enkle flerdosesett, hvor nevnte frysetørkede formulering omfatter:

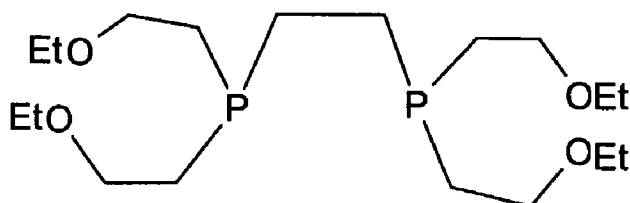
- (i) tetrofosmin,
35 (ii) en radiolysehemmer valgt blant askorbinsyre eller et salt av denne med et biokompatibelt kation,
(iii) et biokompatibelt reduksjonsmiddel,

- (iv) et pH-justerende middel i en mengde som sikrer at pH i løsningen som dannes når settet rekonstitueres med saltløsning, ligger i intervallet 8,0 til 9,2,

med det forbehold at verken settet eller den farmasøytiske ^{99m}Tc -

- 5 tetrofosminsammensetningen inneholder et antimikrobielt konserveringsmiddel.

Betegnelsen «tetrofosmin» står for den etersubstituerte difosfin-chelatdanneren 1,2-bis[bis(2-etoksyetyl)fosfino)]etan, med følgende molekylstruktur:



10

som brukes for tillaging av ^{99m}Tc -tetrofosmin, d.v.s. $^{99m}\text{Tc}(\text{O})_2(\text{tetrofosmin})_2^+$. i det markedsførte ^{99m}Tc -settet som kalles Myoview™,

Betegnelsen «radiolysehemmer» står for en forbindelse som hemmer nedbrytningsreaksjoner, for eksempel redoksprosesser, ved å fange inn sterkt reaktive frie radikaler, for eksempel oksygenholdige frie radikaler som stammer fra radiolyse av vann.

15

Radiolysehemmerne i henhold til den foreliggende oppfinnelsen velges passende blant askorbinsyre og salter av denne med et biokompatibelt kation.

Betegnelsen «biokompatibelt kation» står for et positivt ladd kation som danner et salt med en ionisert, negativt ladet aniongruppe, der det nevnte positivt ladede kationet også er ikke-giftig ved den nødvendige dosen og dermed egner seg for å gis til pattedyrkroppen, spesielt menneskekroppen. Eksempler på egnede biokompatible kationer er blant annet:

20

alkalimetallene natrium og kalium, jordalkalimetallene kalsium og magnesium, og

25

ammoniumionet. Foretrukne biokompatible kationer er natrium og kalium, mens natrium er mest foretrukket.

Betegnelsen «biokompatibelt reduksjonsmiddel» står for et reduksjonsmiddel som egner seg for å redusere technetium i Tc(VII) -pertechnetat til et lavere oksidasjonstrinn, og som er ikke-giftig ved den nødvendige dosen og dermed egner seg for å gis til pattedyrkroppen, spesielt menneskekroppen. Egnede slike reduksjonsmidler er blant annet: natriumditionitt, natriumbisulfitt, askorbinsyre, formamidinsulfinsyre, tinn(II)-ion, Fe(II) og Cu(I) . Det

30

biokompatible reduksjonsmidlet er fortrinnsvis et tinn(II)-salt som for eksempel tinn(II)-klorid eller tinn(II)-tartrat.

5 Betegnelsen «frysetørket» har den konvensjonelle betydningen, fortrinnsvis en frysetørket sammensetning som er framstilt på steril måte.

Betegnelsen «antimikrobielt konserveringsmiddel» står for et middel som hemmer veksten til potensielt skadelige mikroorganismer som bakterier, gjær eller mugg. Et antimikrobielt konserveringsmiddel kan også ha egenskaper som baktericid, avhengig av dosen. Det
10 brukes gjerne ett eller flere antimikrobielle konserveringsmidler til å hemme veksten til mikroorganismer i den radiofarmasøytiske sammensetningen etter rekonstituering, d.v.s. i det radioaktive diagnostiske produktet selv. Antimikrobielle konserveringsmidler brukes imidlertid også noen ganger til å hemme veksten av potensielt skadelige mikroorganismer i en eller flere komponenter av slike ikke-radioaktive sett før rekonstitueringen. Antimikrobielle
15 konserveringsmidler er blant annet: parabenene, d.v.s. metyl-, etyl-, propyl- eller butylparaben eller blandinger av disse, benzylalkohol, fenol, kresol, ceftrimid og tiomersal. Visse slike antimikrobielle konserveringsmidler er for flyktige til å overleve frysetørkingen (f.eks. benzylalkohol og fenol), eller har meget lav vannløselighet. Dette gjør det problematisk å inkorporere dem i et frysetørket sett som er utformet for å rekonstitueres til en
20 radiofarmasøytisk løsning med et vandig løsningsmiddel. Visse slike antimikrobielle konserveringsmidler kan også danne metallkomplekser med ^{99m}Tc , og kan derfor være ugunstige for den radiokjemiske renheten (RKR) og dermed den biologiske fordelingen av ^{99m}Tc -tetrofosminet. Nærværet av et antimikrobielt konserveringsmiddel i formuleringen øker også risikoen for kjemiske inkompatibilitetsproblemer under lagring av settet, f.eks. fordi
25 oksygen- eller svovelatomer trekkes ut av fosfinene i tetrofosmin.

Slike sett er utformet for å danne sterile radiofarmasøytiske produkter som egner seg for å gis til mennesker, f.eks. ved direkte injeksjon i blodstrømmen. Det frysetørkede settet er utformet for å rekonstitueres med steril ^{99m}Tc -pertechnetatløsning (TcO_4^-) fra en ^{99m}Tc -
30 radioisotopgenerator for å danne en løsning som egner seg for å gis til mennesker uten ytterligere manipulering. ^{99m}Tc -pertechnetatløsningen leveres i en biokompatibel bærer. Den «biokompatible bæreren» er et fluid, spesielt en væske, der radiofarmasøytikumet er suspendert eller løst, slik at sammensetningen er fysiologisk tolererbar, d.v.s. at den kan gis til pattedyrkroppen uten giftighet eller urimelig ubehag. Den biokompatible bæreren kan
35 gjerne være en injiserbar bærervæske som for eksempel sterilt, pyrogenfritt vann for injeksjon, en vannløsning som for eksempel saltvann (som med fordel kan balanseres slik at sluttproduktet for injeksjon enten er isotont eller hypotont), en vannløsning av en eller flere

tonisitetstjusterende stoffer (f.eks. salter av plasmakationer med biokompatible motioner), sakkarider (f.eks. glukose eller sukrose), sukkeralkoholer (f.eks. sorbitol eller mannitol), glykoler (f.eks. glyserol) eller andre ikke-ioniske polyoler (f.eks. polyetylenglykoler, propylenglykoler eller liknende). Den biokompatible bæreren kan også innbefatte

5 biokompatible organiske løsningsmidler som for eksempel etanol. Slike organiske løsningsmidler er nyttige for å løseliggjøre flere lipofile forbindelser eller formuleringer. Fortrinnsvis er den biokompatible bæreren pyrogen vann for injeksjon, isotonisk saltløsning eller en vandig etanolløsning. Som antydnet ovenfor kan pH i den biokompatible bæreren for intravenøs injeksjon gjerne være i intervallet 4,0 til 10,5. Den biokompatible bæreren

10 innbefatter fortrinnsvis et vandig løsningsmiddel, og det foretrekkes mest at den innbefatter en isotonisk saltløsning. Den biokompatible bæreren brukes i fravær av et antimikrobielt konserveringsmiddel.

Settene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen innbefatter en egnet beholder som

15 inneholder sammensetningen i henhold til den første utføringsformen. Tetrofosminet kan foreligge enten som fri base eller som syresalt, eller det kan være et tetrofosmin metallkompleks med et ikke-radioaktivt metall, som gjennomgår transmetallering (d.v.s. metallbytte) når det tilsettes technetium, og omdannes til det ønskede produktet. Det foretrekkes at tetrofosminet foreligger som fri base. Egnede beholdere er slike som er tett

20 tillukket og dermed gjør det mulig å opprettholde steril integritet og/eller radioaktiv sikkerhet, pluss eventuelt en inert gass over væsknivået (f.eks. nitrogen eller argon), som også gjør det mulig å tilsette eller trekke ut løsninger med sprøyte. En foretrukket slik beholder er et glass med septum-lukkeanordning, der den gasstette lukkeanordningen er krympet på med en overtetning (gjerne av aluminium). Slike beholdere har den ekstra fordelen at

25 lukkeanordningen tåler vakuum hvis man ønsker det, for eksempel for å bytte gassen over væsknivået eller for å avgasse løsninger.

De ikke-radioaktive settene kan eventuelt også innbefatte andre komponenter som for eksempel en transchelator, et pH-justerende middel eller et fyllstoff. En «transchelator» er en

30 forbindelse som reagerer raskt og danner et svakt kompleks med technetium for så å byttes ut med liganden. Risikoen for at den raske reduksjonen av pertechneat konkurrerer med technetiumkomplekseringen slik at det dannes redusert hydrolysert technetium (RHT), reduseres dermed til et minimum. Egnede slike transchelatorer er salter av organiske syrer med et biokompatibelt kation, spesielt «svake organiske syrer» med pK_a i intervallet 3 til 7.

35 Egnede slike svake organiske syrer er eddiksyre, sitronsyre, vinsyre, glukonsyre, glukohexonsyre, benzoesyre, fenoler og fosfonsyrer. Dermed blir egnede salter også acetater, citrater, tartrater, glukonater, glukohexonater, benzoater, fenolater og fosfonater.

Foretrukne slike salter er tartrater, glukonater, glukohexonater, benzoater og fosfonater, mens fosfonater foretrekkes mest og difosfonater spesielt. En foretrukket slik transchelator er et salt av glukonsyre med et biokompatibelt kation, spesielt natriumglukonat. En annen foretrukket transchelator er 5-sulfosalicylsyre eller et salt av denne med et biokompatibelt kation. Det kan brukes to eller flere transchelatorer i kombinasjon, og tetrafosminsettene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen innbefatter fortrinnsvis en kombinasjon av natrium-5-sulfosalicylat og natriumglukonat.

Betegnelsen «pH-justerende middel» står for en forbindelse eller en blanding av forbindelser som kan brukes til å sikre at pH i det rekonstituerte settet ligger innen akseptable grenser (omtrent pH 4,0 til 10,5) slik at det kan gis til mennesker eller andre dyr. Egnede slike pH-justerende midler er blant annet farmasøytisk aksepterbare buffere som for eksempel tricin, fosfat eller TRIS [d.v.s. *tris*(hydroksymetyl)aminometan] og farmasøytisk aksepterbare baser som for eksempel natriumkarbonat, natriumbikarbonat eller blandinger av disse. Et foretrukket pH-justerende middel for tetrafosminsettene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen er natriumbikarbonat.

Betegnelsen «fyllstoff» står for et farmasøytisk aksepterbart volumøkende middel som kan gjøre det lettere å håndtere materialet under produksjon og frysetørrking. Egnede fyllstoffer er blant annet uorganiske salter som natriumklorid og vannløselige sakkarider eller sukkeralkoholer som sukrose, maltose, mannitol og trehalose. Visse pH-justerende midler kan også fungere som fyllstoffer. Et foretrukket slikt dobbeltvirkende fyllstoff er natriumbikarbonat. Foretrukne sett i henhold til den foreliggende oppfinnelsen innbefatter et fyllstoff som forenkler frysetørrkingen. Et foretrukket slikt fyllstoff for tetrafosminsettene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen er det dobbeltvirkende fyllstoffet natriumbikarbonat.

Det er funnet at hvis settene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen inneholder en radiolysehemmer, gir det den fordel at ^{99m}Tc -tetrafosminkomplekset tillages med god radiokjemisk renhet og med god stabilitet etter rekonstituering i opptil 12 timer etter tillagingen, uten at det trengs et lufttilførselstrinn slik som det anbefales både i den kjente teknikken og i instruksjonene pakningsvedlegget til Myoview™. Dette er en nyttig forenkling, siden det fjerner et prosessstrinn som betyr at man unngår en manipulasjon og dermed redusert strålingsdose for operatøren, samt at det er raskere og lettere å utføre. Tilførsel av luft er også litt uvanlig i radiofarmasøytisk praksis og dermed finnes det en risiko for at det kunne bli glemt, med påfølgende ugunstig virkning på den radiokjemiske renheten.

Konsentrasjonen av radiolysehemmer til bruk i settene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan gjerne være 0,0003 til 0,7 molar, mens 0,001 til 0,07 molar foretrekkes og 0,0025 til 0,01 molar foretrekkes mest. For askorbinsyre svarer dette til en konsentrasjon som gjerne kan være 0,05 til 100 mg/cm³, mens 0,2 til 10 mg/cm³ foretrekkes og 0,4 til 1,5 mg/cm³ foretrekkes mest.

Hvis det radiofarmasøytiske ^{99m}Tc-tetrofosminmidlet gis til et menneske, er intervallet fra 185 til 1221 MBq (5-33 mCi) en passende radioaktivitetsmengde å bruke. Hvis det gis hvile- og stressinjeksjoner på samme dag under avbildning av hjertet, bør den første dosen være 185-444 MBq (5-12 mCi), og så en andre dose på 555-1221 MBq (15-33 mCi) gitt omtrent 1 til 4 timer etterpå. Altså ligger ^{99m}Tc-aktiviteten i de stabiliserte radiofarmasøytiske ^{99m}Tc-sammensetningene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen fra begynnelsen i intervallet 0,2 til 100 GBq, noe som gjør det mulig å dosere flere ganger fra det samme preparatet også iberegnet den radioaktive nedbrytningen til ^{99m}Tc.

Det frysetørkede settet i henhold til den foreliggende oppfinnelsen formuleres fortrinnsvis slik at pH i løsningen etter at den er rekonstituert med vann eller saltløsning er 8,0 til 9,2, mens 8,0 til 8,6 foretrekkes mest. Dette betyr at hvis radiolysehemmeren er askorbinsyre, altså en syre, må mengden av pH-justerende middel justeres. Dette er nødvendig for å opprettholde settets optimale pH for: ^{99m}Tc-radioaktiv merking av tetrofosmin, stabilitet etter rekonstitueringen og egnethet for å gi det til pasienter. En foretrukket slik formulering for presentasjon av et 30 ml sett er gitt i eksempel 2, som viser at mengden av natriumbikarbonat må skaleres opp betydelig over den konvensjonelle formuleringen i 10 ml glass av Myoview™. De nærværende oppfinnerne har funnet at for et sett med 30 ml glass, gir en økning av askorbinsyreinnholdet til 5,5 mg/glass eller nedsettelse av natriumbikarbonatinnholdet til 10 mg/glass, frysetørkede produkter med uakseptabelt utseende. Det antas at dette skyldes den lave vitrifiseringstemperaturen til askorbinsyre (-54 °C), som trolig reduserer vitrifiseringstemperaturen til formuleringen. Det er derfor en øvre grense for hvor mye askorbinsyre som kan tilsettes hvis det skal lages et akseptabelt frysetørket sett. Det ble funnet at vesentlig høyere konsentrasjon av natriumbikarbonat var nødvendig for å gjøre plass til askorbinsyre og allikevel gi et akseptabelt frysetørket produkt.

Radiolysehemmerne fås i handelen fra et antall leverandører. Tetrofosmin kan framstilles som beskrevet av Chen et al [Zhong.Heyix.Zazhi, 17(1) 13-15 (1997)] eller Reid et al. [Synth.Appl.Isotop.Lab.Comp., bd. 7, 252-255 (2000)]. Den vanlige syntesen innebærer at man først framstiller 1,2-bis(fosfino)etan eller H₂PCH₂CH₂PH₂, og deretter adderer et

overskudd av etylvinyleter som fritt radikal ved hjelp av en friradikalinitiator som beskrevet i eksempel 1.

- 5 Flerdosesettet må være så robust at det motstår et vesentlig høyere nivå av radioaktivitet, og også høyere volum løsning enn det konvensjonelle settet av Myoview™. Beholdere for multidoseglasset kan gjerne ha et volum på 20 til 50 cm³, fortrinnsvis 20 til 40 cm³, mens et volum på 30 cm³ foretrekkes mest. Beholderen er utstyrt med en gasstett lukkeanordning som egner seg for flere punkteringer med en hypodermisk nål (f.eks. et påkrympet septum).

10

Flerdosesettet innbefatter tilstrekkelig materiale for flere pasientdoser (f.eks. opptil 100 GBq ^{99m}Tc pr. glass), slik at det kan trekkes ut pasientenhetsdoser i sprøyter av klinisk kvalitet ved forskjellige tidsintervaller i løpet av levetiden til det stabiliserte preparatet i samsvar med den kliniske situasjonen. Enhetsdosen av ^{99m}Tc-tetrofosmin-radiofarmasøytikum kan alternativt

- 15 forefinnes i en tett tillukket beholder som beskrevet ovenfor. Betegnelsen

«pasientenhetsdose» eller «enhetsdose» står for en radiofarmasøytisk ^{99m}Tc-tetrofosminsammensetning med et radioaktivitetsinnhold av ^{99m}Tc som egner seg for avbildning av den levende organismen etter at den er gitt til en enkelt pasient. Slike «enhetsdoser» beskrives videre i utføringsformen nedenfor. Flerdosesettene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen er formulert slik at de egner seg for å tilveiebringe 4 til 30, fortrinnsvis 6 til 24 slike enhetsdoser av radiofarmasøytiske ^{99m}Tc-tetrofosminmidler på reproducerbar måte for et utvalg eluater fra ^{99m}Tc-generatorer. Det vil imidlertid være mulig å bruke flerdosesettet til å gi 1 til 40 og kanskje til og med mer enn 40 slike enhetsdoser.

- 25 Som med den første utføringsformen trenger ikke flerdosesettet i henhold til den andre utføringsformen noe lufttilførselstrinn i rekonstitueringsprotokollen, noe som er en viktig fordel. Flerdosesettet i henhold til den foreliggende oppfinnelsen gjør det også mulig å lage mange radiofarmasøytiske ^{99m}Tc-tetrofosminpreparater mye raskere, med betydelig redusert strålingsdose for operatøren. Flerdosesettet viser også økt lagringsbestandighet, på minst 78 uker, mens det konvensjonelle settet av Myoview™ har en lagringsbestandighet på 37 uker. Andre fordeler med flerdosesettet er beskrevet i prosessen i henhold til utføringsformen nedenfor.

30

Et andre aspekt ifølge den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe en framgangsmåte for framstilling av flere pasientenhetsdoser av radiofarmasøytikumet ^{99m}Tc-tetrofosmin, som omfatter å:

35

- (i) rekonstituere flerdosesettet i henhold til oppfinnelsen enten med en steril løsning av ^{99m}Tc -pertechnetat eller først en biokompatibel bærer og deretter en steril løsning av ^{99m}Tc -pertechnetat,
- (ii) la ^{99m}Tc -etrofosminkomplekset dannes for å tilveiebringe en løsning som innbefatter et forråd av ^{99m}Tc -etrofosmin-farmasøytikumet,
- (iii) trekke ut en enhetsdose av forrådet fra trinn (ii) i en egnet sprøyte eller beholder,
- (iv) gjenta trinn (iii) med en annen sprøyte eller beholder senere for å danne flere enhetsdoser.

Enhetsdosen er som definert for den første utføringsformen (ovenfor) og beskrives mer inngående i utføringsformen nedenfor. Den biokompatible bæreren og foretrukne utføringsformer av denne er som definert for den første utføringsformen (ovenfor). En foretrukket biokompatibel bærer for denne framgangsmåten er steril saltløsning.

Framgangsmåten utføres fortrinnsvis i fravær av et antimikrobielt konserveringsmiddel.

Den sterile løsningen av ^{99m}Tc -pertechnetat fås fortrinnsvis fra en technetiumgenerator.

Radioaktivitetsinnholdet i ^{99m}Tc -pertechnetat som brukes i trinn (i) kan gjerne ligge i

intervallet 2 til 100 GBq, fortrinnsvis 5 til 75 GBq. Det foretrekkes at

radioaktivitetskonsentrasjonen av ^{99m}Tc ikke er over 10 GBq/cm³, og det er mer foretrukket at den ikke er over 2,5 GBq/cm³. Når det først er framstilt, kan forrådet av det ønskede radiofarmasøytiske ^{99m}Tc -etrofosminmidlet brukes i opptil 12 timer.

Dannelsen av ^{99m}Tc -etrofosminkomplekset, d.v.s. trinn (iii), er normalt fullstendig innen 15 minutter ved romtemperatur.

Framgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelsen har følgende fordeler i forhold til å rekonstituere flere 10 ml sett av Myoview™:

- (a) antall manipulasjoner som involverer radioaktivitet (^{99m}Tc -pertechnetat) reduseres vesentlig,
- (b) det er ikke nødvendig med et lufttilførselstrinn,
- (c) det trenger ikke å være nødvendig med mer enn en eneste kvalitetskontroll pr. sats av enhetsdoser i stedet for en kvalitetskontroll for hver dose,
- (d) forrådglasset er formulert slik at formuleringen tåler en rekke forskjellige eluatforhold i ^{99m}Tc -generatoren,
- (e) det brukes færre trinn slik at det blir lettere å automatisere,

(f) det trengs færre ikke-radioaktive glass, slik at det opptas mindre kjøleskaps plass. Nøkkelkonsekvensene er redusert bearbeidingstid for operatørene (m.a.o. effektivitet), og redusert strålingsdose for operatørene, og dette oppnås i høyere grad desto flere enhetsdoser som skal lages.

5

Det beskrives også en stabilisert radiofarmasøytisk sammensetning som innbefatter:

- (i) ^{99m}Tc -komplekset av tetrofosmin i en biokompatibel bærer,
 - (ii) en radiolysehemmer i en konsentrasjon på 0,5 til 6,0 mmolar, som er valgt blant askorbinsyre og et salt av denne med et biokompatibelt kation,
- med forbehold om at den radiofarmasøytiske sammensetningen ikke inneholder et antimikrobielt konserveringsmiddel.

10

Den «biokompatible bæreren» og foretrukne realiseringer av denne er som definert ovenfor.

15

For en millimolar (mmolar) konsentrasjon gjelder det at 1,0 mmolar er lik 0,001 molar. Det foretrekkes at konsentrasjonen av radiolysehemmer ligger i intervallet 0,6 til 5,7 mmolar, mens 0,7 til 5,5 mmolar foretrekkes mest. Dette svarer til konsentrasjonsintervallene som fås når de foretrukne settene i henhold til den første utføringsformen rekonstitueres med det nødvendige volumintervallet av ^{99m}Tc -pertechnetat i saltløsning. Disse konsentrasjonene av radiolysehemmer er også lavere enn de som brukes i «konjugat»-løsningspreparatet av Myoview™ som fås i handelen i Japan.

20

Foretrukne radiolysehemmere for den stabiliserte sammensetningen er som definert for den første utføringsformen.

25

Fortrinnsvis ligger pH i den stabiliserte sammensetningen i intervallet 7,5 til 9,0, mens 8,0 til 8,6 foretrekkes mest.

30

Det beskrives også en pasientenhetsdose av radiofarmasøytikumet ^{99m}Tc -tetrofosmin som innbefatter sammensetningen i henhold til oppfinnelsen, med et radioaktivitetsinnhold av ^{99m}Tc som egner seg for avbildning på en enkelt pasient.

35

Pasientenhetsdosen er som definert for den første utføringsformen, og tilveiebringes i en steril form som egner seg for å gis til et menneske og i en egnet beholder eller sprøyte. Slike sprøyter passer i klinisk bruk, og er fortrinnsvis engangsutstyr slik at sprøyten aldri blir brukt på mer enn én individuell pasient. Sprøyten kan eventuelt utstyres med sprøyteskjerming for å beskytte operatøren mot strålingsdose. Egnede slike radiofarmasøytiske

sprøyteskjerminger fås i handelen og inneholder fortrinnsvis enten bly eller wolfram, som beskrevet av Logan [J.Nucl.Med.Technol, 21(3), 167-170 (1993)].

5 Enhetsdosen av ^{99m}Tc -tetrofosmin-radiofarmasøytikumet kan eventuelt leveres i en beholder med en lukkeanordning som egner seg for å punkteres flere ganger med en hypodermisk nål (f.eks. et påkrympet septum). Enhetsdosene leveres fortrinnsvis i en sprøyte av klinisk kvalitet, og det foretrekkes mest at den er utstyrt med sprøyteskjerming.

10 Radioaktivitetsinnholdet av ^{99m}Tc i enhetsdosen kan gjerne være 150 til 1500 MBq, fortrinnsvis 185 til 1250 MBq. Hvis det gis hvile- og stressinjeksjoner samme dag, bør den første dosen være 185 til 450 MBq, med en andre dose 1 til 4 timer senere på 550 til 1250 MBq. De foretrukne sammensetningene som brukes i enhetsdosen er som beskrevet i utføringsformen ovenfor.

15 Oppfinnelsen illustreres med de ikke-begrensende eksemplene som beskrives nedenfor.

Eksempel 1 tilveiebringer syntese av tetrofosmin. Eksempel 2 tilveiebringer et frysetørket flerdose- eller «forråds»-sett i henhold til den foreliggende oppfinnelsen, med en foretrukket presentasjon kalt Myoview30. Eksempel 3 viser hvordan et frysetørket flerdose- eller
20 «forråds»-sett i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan brukes til å tillage flere enhetsdoser av ^{99m}Tc -tetrofosmin. Eksempel 4 viser at radiolysehemmerholdige frysetørkede sett har meget god radiokjemisk renhet i mange timer etter rekonstitueringen med ^{99m}Tc -pertechnetat.

25 Eksempel 5 viser at selv uten lufttilførselstrinn for Myoview30-settet, er stabiliteten til Myoview30-settet etter rekonstituering overlegen i forhold til MyoviewTM ved økende radioaktivitetskonsentrasjon (RAK). Eksempel 5 viser også at Myoview30-settet kan brukes med hell sammen med et bredere utvalg av elueringsintervall for ^{99m}Tc -generatoren. Intervallet både for radioaktiv konsentrasjon (RAK) og elueringsintervall for ^{99m}Tc -
30 generatoren betyr at settene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen innehar brukbar fleksibilitet, spesielt for en radiofarmasøytisk operasjon der det kan være behov for å tillage flere ^{99m}Tc -tetrofosminpreparater på daglig basis.

Eksempel 6 viser at Myoview30-settet i henhold til den foreliggende oppfinnelsen tillater mye
35 raskere tillaging for flere radiofarmasøytiske ^{99m}Tc -tetrofosminpreparater, med vesentlig lavere strålingsdose for operatørene. Radioaktivitetsmengden som brukes til kvalitetskontrollen er den samme for Myoview30 som for MyoviewTM, men Myoview30 innebærer

70 % mindre tid og 75 % mindre radioaktivitet. I tillegg er det lettere for operatøren å plassere 4 kromatografiplater for kvalitetskontroll bak en strålingsskjerming enn 16.

Eksempel 7 viser at et flerdosesett i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan brukes til å tillage 30 enhetsdoser ^{99m}Tc -tetrofosmin uten å gi avkall på en tilfredsstillende radiokjemisk renhet og uten å kompromittere steriliteten til innholdet i glassene. Dermed tilfredsstilte den radiokjemiske renheten spesifikasjonene 12 timer etter rekonstitueringen også etter flere stikk i proppen. Det viste seg ikke noen vekst i kulturmediene etter 12 timer og produktet samsvarte med sterilitetstesten etter USP/Ph.Eur. De undersøkte preparatfortynningene hadde bakterielt endotoksininnhold på mindre enn 313 IU/glass. Dette betyr at det ikke ble registrert levedyktige bakterier eller nedbrytingsprodukter av disse, og at flerdoseglasset altså fungerer effektivt uten behov for et antimikrobielt konserveringsmiddel.

Eksempel 8 viser at lukkeanordningene til flerdosesettene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen tåler punktering med nål opptil 35 ganger. Eksempel 9 viser at flerdosesettene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen har en ikke-radioaktiv brukstid på 78 timer (18 måneder) hvis de lagres ved 5 °C (2 °C til 8 °C) og beskyttes mot lys.

Figur 1 viser at radiolysehemmersammensetningene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen gir tilfredsstillende radiokjemisk renhet, over 95 %, opptil 12 timer etter rekonstituering (d.v.s. brukstiden til preparatet).

Figur 2 viser resultatene fra en sammenlikning mellom Myoview30 og Myoview™ (med lufttilføring) av hvor fort den radiokjemiske renheten i ^{99m}Tc -tetrofosmin går tapt med tiden som funksjon av radioaktivitetskonsentrasjonen (RAK). Det går fram at Myoview30-settet i henhold til den foreliggende oppfinnelsen er mye mer robust.

Eksempel 1: Syntese av tetrofosmin.

Alle reaksjoner og manipulasjoner ble utført enten i vakuum eller under en oksygenfri nitrogenatmosfære. Løsningsmidlene ble tørket og avgasset ved nitrogengjennomstrømming før bruk. Det ble anskaffet α -azoisobutyronitril (AIBN) og etylvinyleter fra henholdsvis BDH og Aldrich. *Bis*(difosfino)etan ble framstilt ifølge litteraturen [Inorganic Synthesis, bd. 14, 10]. En Fischer trykkflaske utstyrt med rørepinne av Teflon™ ble fylt med etylvinyleter (5 cm³, 52,3 mmol), *bis*(difosfino)etan (1 cm³, 10 mmol) og α -azoisobutyronitril (0,1 g, 0,61 mmol). Reaksjonsblandingen ble så omrørt og varmebehandlet ved 75 °C i 16 timer. Etter avkjøling tilbake til romtemperatur ble den viskøse væsken overført til en 50 cm³ rundbunnet kolbe.

Flyktige stoffer ble fjernet ved oppvarming under vakuum. Det ikke-flyktige produktet var rent i henhold til NMR. Utbytte: 3,0 g, 80 %.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,12 (12H, dt $J = 1,16$ Hz, 7,15 Hz, OCH_2CH_3) 1,51 (4H, br m, $\text{PC}_2\text{H}_4\text{P}$), 1,7 (8H, br t, $J = 7,4$ Hz, $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$), 3,4 (8H, dt $J = 1,16$ Hz, 7,15 Hz, OCH_2CH_3), 3,49 (8H, br m, $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$) ppm.

Tetrofosmin ble omdannet til tetrofosminsulfosalicylat ved reaksjon med 2,3 til 2,5 molekvivalenter 5-sulfosalicylsyre ved romtemperatur i etanol med påfølgende omkrystallisering fra etanol/eter.

10 **Eksempel 2: Formulering og tillaging av frysetørket forrådsglass-sett.**

En optimalisert formulering for tillaging av et 30 ml forrådsglass er som følger:

Tetrofosmin	0,69 mg,
Tinn(II)klorid-dihydrat	90 μg ,
Dinatriumsulfosalicylat	0,96 mg,
15 Natrium-D-glukonat	3,0 mg,
Askorbinsyre	5,0 mg,
Natriumhydrogenkarbonat	11,0 mg,
pH ved rekonstituering med saltløsning	8,3 til 9,1.

Denne formuleringen av et sett kalles «Myoview30».

20

Det ble tillagd satser på 500 ml. Et preparatkar ble tilsatt omtrent 90 % av det totale volumet av vann for injeksjon (VFI). VFI ble deoksygenert ved å gjennomstrømme det med nitrogen.

Det ble porsjonert ut og tilsatt tetrofosminsulfosalicylat, tinn(II)klorid-dihydrat, natrium-D-glukonat, askorbinsyre og natriumhydrogenkarbonat, som ble løst i denne rekkefølgen med

25 konstant omrøring. Utporsjoneringsbegerne ble skylt med deoksygenert VFI.

Forrådsløsningen ble justert til 100 % av sluttvolumet med deoksygenert VFI under kontinuerlig omrøring. Nitrogengjennomstrømmingen ble stoppet. Det ble lagt et nitrogenteppe over væsknivået under resten av produksjonsprosessen.

30 Løsningen ble sterilfiltrert og 3,0 ml av den filtrerte løsningen ble porsjonert ut i 30 ml glass. Glassene ble delvis tilproppet og så frysetørket.

Eksempel 3: Framgangsmåte for å rekonstituere et forrådssett som inneholder radiolysehemmer.

35 Et 30 ml Myoview30-glass (fra eksempel 2) ble satt inn i en egnet beholder med radioaktiv skjerming, og septumet av gummi ble rensert med isopropylalkohol på en vattdott. Det ble satt inn en steril nål (luftenålen) gjennom septumet. Det ble tilsatt eluat fra en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

pertechetatgenerator [volum 10-30 cm³, fortynnet med natriumklorid for injeksjon –
 forskriftsmessig etter USP uten bakteriostat-innhold, med radioaktivitetskonsentrasjon på
 opptil 10 GBq/cm³ og totalt radioaktivitetsinnhold av ^{99m}Tc på opptil 100 GBq (2,7 Ci)] med en
 skjermet, steril sprøyte. Luftenålen ble så fjernet. Det rekonstituerte glasset ble omrørt
 5 forsiktig i 10 sekunder for å sikre at det frysetørkede pulveret løste seg fullstendig og så
 inkubert ved romtemperatur i 15 minutter.

Det rekonstituerte Myoview30 ble lagret ved 2-25 °C og innholdet brukt innen 12 timer etter
 tillagingen. Porsjonene som ble tatt ut ble også lagret ved 2-25 °C og brukt innen den samme
 10 12-timersperioden som det rekonstituerte Myoview30-glasset.

**Eksempel 4: Radiokjemisk analyse av den radiokjemiske renheten for frysetørket sett
 som inneholder radiolysehemmer over tid.**

Den radiokjemiske renheten [RKR] til det rekonstituert Myoview30-settet (eksempel 2) ble
 15 målt med to kromatografiske systemer:

System 1: Stasjonær fase: ITLC-SG

Mobil fase: Aceton/diklormetan [volumforhold 35:65]

Dette systemet separerer det lipofile ^{99m}Tc-tetrofosmin fra hydrofile ^{99m}Tc-forbindelser og fra
 lipofile forurensninger [forbindelse B, C og X] og ^{99m}Tc-pertechetat.

20

System 2: Stasjonær fase: Whatman-papir nr. 1

Mobil fase: Acetonitril/vann [volumforhold 50:50]

Dette systemet separerer redusert hydrolysert technetium [RHT], som blir igjen ved start, fra
 de andre technetiumkompleksene, som migrerer.

25 Myoview30-glasset ble rekonstituert uten lufttilførselstrinn. Resultater for rekonstituering av
 et Myoview30-glass med ^{99m}Tc-pertechetat (37,9 GBq i 17,5 ml, RAK = 2,2 GBq/ml) er
 framstilt på figur 1.

**Eksempel 5: Radiokjemisk analyse av den radiokjemiske renheten for et frysetørket
 sett som inneholder radiolysehemmer over tid sammenliknet med den kjente
 30 teknikken.**

Sett med Myoview™ ble anskaffet fra Amersham plc (nå en del av GE Healthcare). Det ble
 gjort en sammenlikning mellom stabiliteten til formuleringen i Myoview30-settet i henhold til
 den foreliggende oppfinnelsen og formuleringen i det kommersielle Myoview™-settet i
 35 forhold til økende radioaktivitetskonsentrasjon (RAK). Rekonstitueringen fulgte
 framgangsmåten i pakningsvedlegget for Myoview™, det vil si at lufttilførselstrinnet ble utført.

Undersøkelsen var basert på 8 preparater av Myoview™ og 89 preparater av Myoview30. Glass med Myoview™ ble rekonstituert med opptil 4,5 GBq/ml, og Myoview30-glass med opptil 11,0 GBq/ml. For alle de 8 preparatene ble Myoview™ rekonstituert med eluat fra en ^{99m}Tc-generator eluert med 24 timers elueringsintervall. Myoview30-glassene ble

- 5 rekonstituert med eluat fra ^{99m}Tc-generatorer med forskjellig elueringsintervall, opptil 96 timer, uten lufttilførselstrinn. Resultatene er framstilt på figur 2.

Eksempel 6: Sammenlikning av tillagingstiden og operatørens strålingsdose for Myoview30 og Myoview™.

- 10 Det ble tillaget 16 enhetsdoser hver på 18,5 GBq (500 mCi) ^{99m}Tc-tetrofosmin med enten:
Metode 1: rekonstituere 4 Myoview30-glass (fra eksempel 2) hver med 74 Gbq ^{99m}Tc-pertechnetat,
Metode 2: rekonstituere 16 glass med Myoview™ hver med 18,5 GBq ^{99m}Tc-pertechnetat.

- 15 Resultatene er framstilt i tabell 1:

Metode	Relativ strålingsdose, operatørens hender	Tidsforbruk blanding (min)	Tidsforbruk, kvalitetskontroll (min)	Sum tidsforbruk ved tillaging (min)
1	88	11	2	13
2	175	28	7	35

Eksempel 7: Demonstrasjon av steriliteten til et flerdoseglass.

Det ble undersøkt tre separate satser av Myoview30, tillaget som beskrevet i eksempel 2.

- 20 Like før rekonstitueringen ble det i hver av de to glassene fra de tre 30 ml Myoview-satsene satt inn en luftnål, BD Microlance 21G montert med et 0,22 µm sterilt og pyrogenfritt Millex GP filter. Glassene ble rekonstituert med 23 ml steril saltløsning. Like etterpå ble det sprøytet inn fortynnet ^{99m}Tc-eluat i glassene slik at radioaktivitetsinnholdet var ca. 2 GBq/glass. Glassene ble lagret ved 25 °C i 12 timer. Etter 15 minutter ble glassene behandlet som
- 25 framstilt i tabell 2:

Tabell 2

Tid etter rekonstituering (timer)	Simulert dosevolum (ml)	Totalt antall individuelle doser
0,25	0,25	10
6	0,5	10

12	1	10
----	---	----

Med andre ord ble det tatt ut 30 simulerte doser ved 15 minutter, 6 timer og ved slutten av brukstiden, 12 timer. Dosene ble tatt ut med 1 ml BD (Becton Dickinson) sprøyter montert med BD Microlance 25 G nåler. Det ble brukt ny sprøyte til hvert uttak. Dose nummer 1 og 21 ble sendt til RKR-analyse. Den siste «dosen» (nr. 30) ble sendt til LAL-test (test på bakterielle endotoksiner med lysat av dolkhaleamøbocytter) og test på osmotisk trykk. Restvolumet i Myoview30-glassene etter 12 timer, omtrent 7,5 ml, ble sterilitetstestet i samsvar med gjeldende USP/Ph.Eur Test. Det vil si at restvolumet ble delt på to og det ble utført sterilitetstester med inkubering i tioglykolatmedium (TGY) og tryptisk soyabuljong (TSB) i 14 dager i inkubatorer innstilt på 25 °C og 32 °C.

LAL-test.

Dose nr. 30 fra hvert glass ble sendt til testing for bakterielle endotoksiner. Innholdet i glassene ble først rekonstituert med 25 ml steril saltløsning. Ytterligere fortynning ble gjort ved å tilsette 0,1 ml av denne løsningen til 9,9 ml vann for injeksjon (VFI). LAL-testen ble gjort med rørmotoden. Grensen for bakterielle endotoksiner med denne fortynningen var 313 IU/glass.

Resultater.

Sterilitet: Resultatet ble rapportert med hensyn til om det viser seg noen vekst i kulturmediet, og hvis ikke, har produktet bestått sterilitetstesten (bestått = B).

RKR: Alle preparater viste radiokjemisk renhet for ^{99m}Tc -tetrofosmin på 96-97 %.

pH: I alle glassene ble pH målt til 8,2.

LAL: Resultatet for hvert glass ble rapportert med hensyn til hvorvidt produktet holder seg innenfor den gitte grensen (bestått = B).

Resultatene er oppsummert i tabell 3:

Tabell 3: Oppsummering av resultater for sterilitet og RKR-stabilitet.

Sats	GBq/glass	Tid e.r., timer	Sterilitet	LAL/glass
1	2,05	0,25	IU	IU
	2,04			
	IU	12	B	B
			B	B
2	1,95	0,25	IU	IU

	1,83			
	IU	12	B	B
			B	B
3	1,97	0,25	IU	IU
	2,06			
	IU	12	B	B
			B	B
Gj.snitt totalt	IU	IU	B	IU

IU=Ikke utført, B=bestått.

Eksempel 8: Demonstrasjon av lukkeanordningsintegritet for et flerdoseglass.

Lukkeanordningen som ble brukt til Myoview30 var PH 701/45 rødbrun (1178) og beholderen er 30 ml glass type 1, Schott. Det ble testet ti Myoview30-glass i samsvar med Ph.Eur.3.2.9, bortsett fra at det ble gjort 35 stikk og ikke 10 som i Ph.Eur. Dette var nødvendig for å simulere det høyere antallet doser for et flerdoseglass. Hver lukkeanordning ble gjennomstukket 35 ganger med en ny hypodermisk nål som hadde ytre diameter 0,8 mm. Alle stikkene var på forskjellige steder. Det siste stikket var også en injeksjon av ultrafiltrert vann til nominelt volum, d.v.s. 30 ml. De 10 stukne og fylte glassene ble nedsenket i opprett stilling i et begerglass med metylenblåttløsning (1 g/l). Det utvendige trykket ble redusert med 270 mbar til 750 mbar i 10 minutter. Deretter ble atmosfæretrykket gjenopprettet og glassene ble stående i ytterligere 30 minutter nedsenket i metylenblåttløsningen. Glassene ble grundig skylt og inspisert mot en hvit bakgrunn for eventuell misfarging. Resultatene av testingen var at det ikke ble påvist at det hadde trengt inn noe fargestoff i noen av glassene.

Eksempel 9: Stabilitetstesting av flerdoseglass.

Flerdoseglass fra tre forskjellige satser av Myoview30, tillagd som i eksempel 2, ble lagret ved en kontrollert temperatur på 5 °C, beskyttet mot lyset. Glassene ble testet periodisk gjennom opptil 52 ukers lagring. De ble undersøkt for tetrofosmin, askorbinsyre, tinn(II), dinatriumsulfosalicylat, oksygeninnhold og fuktinnhold. Renheten til tetrofosminet ble fulgt med ^1H og ^{31}P NMR. Den radiokjemiske renheten for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin framstilt ved hjelp av de lagrede settene ble også målt ved hvert av tidspunktene.

Alle resultatene viste at produktet tilfredsstilte alle spesifikasjonene når det ble lagret beskyttet mot lys ved 5 °C (2 til 8 °C) gjennom hele perioden på 52 uker. Alle resultatene er evaluert og det er utført statistiske analyser. Det ble utført lineær regresjonsanalyse på

kvantitative parametere for å undersøke forholdet mellom hver av parameterne og lagringstiden. Korrelasjonskoeffisienten fra regresjonsanalysen ble testet for signifikans med Pearsons test. Det ble beregnet 95 % konfidensintervall for en individuell parameter. Hvis parameteren bare kunne synke (eller øke) over tiden, ble det beregnet et ensidig konfidens-

5 intervall. 95 % konfidensintervaller og regresjonslinjer er ekstrapolert opp til 78 uker (18 måneder), som er 6 måneder etter perioden som dekkes av langtidsdataene. Dette er den maksimale utvidelsen av levetiden basert på de tilgjengelige resultatene i henhold til forskrift Q1E fra ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for

10 Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Det tidligste tidspunktet da den 95 % konfidensgrensen for gjennomsnittet skjærer det foreslåtte akseptanskriteriet er etter de 78 ukene for prøver som lagres ved 5 °C. Satser av Myoview30 som lagres som beskrevet ovenfor i 78 uker viste radiokjemisk renhet på over 90 % 12 timer etter rekonstituering hvis de ble rekonstituert med 5,5 til 89 GBq ^{99m}Tc -pertechnetat.

PATENTKRAV

1. Flerdose, ikke-radioaktivt sett som ved rekonstituering med ^{99m}Tc pertechnetatløsning gir en stabilisert radiofarmasøytisk ^{99m}Tc -tetrofosminsammensetning, karakterisert ved at nevnte sett omfatter en frysetørkede formuleringen i en tett tillukket, steril beholder utstyrt med en lukkeanordning som tillater tilsats og uttak av løsninger under oppretthold av den sterile integriteten, hvori settet er formulert slik at det kan fås 4 til 30 pasientenhetsdoser av det radiofarmasøytiske ^{99m}Tc -tetrofosminmidlet fra nevnte enkle flerdosesett, hvor nevnte frysetørkede formulering omfatter:

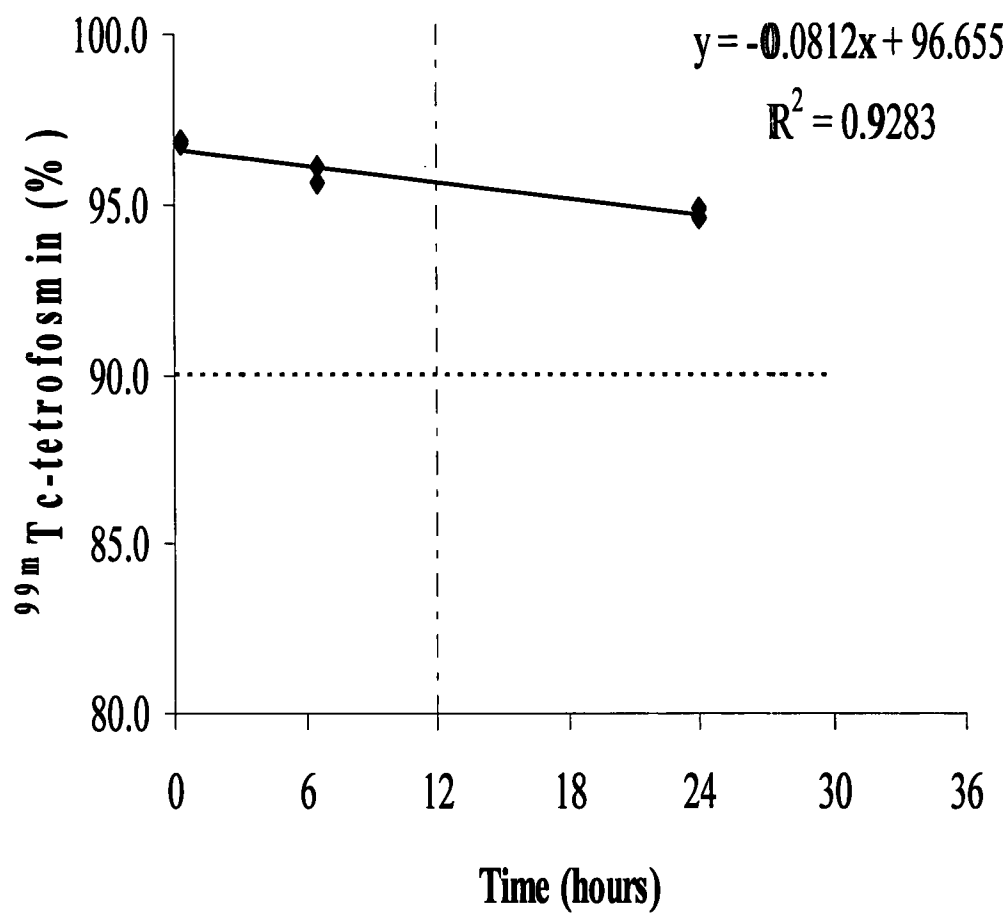
- (i) tetrofosmin,
 - (ii) en radiolysehemmer valgt blant askorbinsyre eller et salt av denne med et biokompatibelt kation,
 - (iii) et biokompatibelt reduksjonsmiddel,
 - (iv) et pH-justerende middel i en mengde som sikrer at pH i løsningen som dannes når settet rekonstitueres med saltløsning, ligger i intervallet 8,0 til 9,2,
- med det forbehold at verken settet eller den farmasøytiske ^{99m}Tc -tetrofosminsammensetningen inneholder et antimikrobielt konserveringsmiddel.

2. Framgangsmåte for framstilling av multiple pasientenhetsdoser av radiofarmasøytikumet ^{99m}Tc -tetrofosmin, karakterisert ved at den omfatter:

- (i) rekonstituere flerdosesettet i henhold til krav 1 enten med en steril løsning av ^{99m}Tc -pertechnetat eller først en biokompatibel bærer etterfulgt av en steril løsning av ^{99m}Tc -pertechnetat,
- (ii) la ^{99m}Tc -tetrofosminkomplekset dannes for å tilveiebringe en løsning som omfatter et forråd av radiofarmasøytikumet ^{99m}Tc -tetrofosmin,
- (iii) trekke ut en enhetsdose fra forrådet fra trinn (ii) til en egnet sprøyte eller beholder,
- (iv) gjenta trinn (iii) med en ny sprøyte eller beholder senere for å danne flere enhetsdoser.

3. Framgangsmåte i henhold til krav 2, karakterisert ved at den videre omfatter kontroll av den radiokjemiske renheten til forrådet av ^{99m}Tc -tetrofosminkompleket.

Figur 1: RKR for ^{99m}Tc -tetrofosmin (%) mot tiden (t) etter rekonstituering.



Figur 2: Helningsvinkler for ^{99m}Tc -tetrofosmin/tid (%/time) mot RAK (GBq/ml) for Myoview™ og Myoview30.

