

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Januar 2007 (18.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/006359 A2

(51) **Internationale Patentklassifikation:**
G21G 4100 (2006.01)

(74) **Anwälte:** **HARTIG, Michael** usw.; Boehmert &
Boehmert, Hollerallee 32, 28209 Bremen (DE).

(21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2006/004438

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, **DK**, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, **JP**, KE,
KG, KM, KN, **KP**, **KR**, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, **PH**, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, **TJ**, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) **Internationales Anmeldedatum:**
11. Mai 2006 (11.05.2006)

(25) **Einreichungssprache:** Deutsch

(26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch

(30) **Angaben zur Priorität:**
10 2005 031 920.3 7. Juli 2005 (07.07.2005) DE

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **ISOTOPEN TECHNOLOGIEN MÜNCHEN AG**
[DE/DE]; Lichtenbergstr. 1, 85748 Garching (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, **DK**,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, **BJ**, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **SONNENHOL,**
Julian, Bernd [DE/DE]; Joseph-Otto-Kolb-Str. 21,
91088 Bubenreuth (DE). **EURSCH, Andreas** [DE/DE];
Pointstrasse 16, 82467 Garmisch Partenkirchen (DE).
HARFENSTELLER, Mark [DE/DE]; Böttinger Str.
3, 80796 München (DE). **SCHILP, Michael** [DE/DE];
Lörenskogstrasse 14, 85748 Garching (DE). **BUCK,**
Oliver [DE/DE]; In den Höfen 1, 83457 Bayerisch Gmain
(DE). **EHRENFRIED, Lisa, Maria** [DE/DE]; Fliederweg
7, 74235 Erlenbach (DE). **NIKULA, Tuomo** [FIZ/DE];
Friedrich-Ebert-Strasse 16, 85521 Ottobrunn (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** DEVICE AND METHOD FOR PREPARING A SMALL QUANTITY OF A RADIOACTIVE SUBSTANCE COM-
POUND

(54) **Bezeichnung:** VORRICHTUNG UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER GERINGEN MENGE EINER RADI-
OAKTIVEN SUBSTANZVERBINDUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to a device for producing a small quantity of a radioactive substance Compound, comprising
a single-component body, a mixing device which is integrated into the body and used to receive a small quantity of chemical sub-
stances, and at least one Container which is integrated into the body, connected to the mixing device, and used to receive a small
quantity of a chemical substance.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Herstellung einer geringen Menge einer radioaktiven Sub-
stanzverbindung, die einen einteiligen Körper, eine in den Körper integrierte und zur Aufnahme einer geringen Menge chemischer
Substanzen eingerichtete Mischvorrichtung, und zumindest ein in den Körper integriertes und mit der Mischvorrichtung verbunde-
nes und zur Aufnahme einer geringen Menge einer chemischen Substanz eingerichtetes Behältnis umfaßt.

WO 2007/006359 A2

Vorrichtung und Verfahren zur Herstellung einer geringen Menge einer radioaktiven Sub-
stanzverbindung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Herstellung geringer Mengen einer radioaktiven Substanzverbindung und insbesondere geringer Mengen radiomarkierter Biomoleküle sowie ein entsprechendes Herstellungsverfahren.

In Kliniken werden radioaktive Isotope sowohl bei therapeutischen als auch diagnostischen Anwendungen eingesetzt.

Die von den Isotopen ausgehende radioaktive Strahlung wird für die Behandlung von Krebs, zur Schmerztherapie sowie zur Wundbehandlung verwendet. Hierzu werden radioaktive Isotope auf unterschiedliche Weise in den Körper eingebracht. Möglichkeiten bestehen im Binden an organische stoffwechselnde Agenzien, wie beispielsweise Zucker oder Antikörper, Einspritzen in Körperöffnungen, Einbringen in einer umschlossenen nicht-organischen Hülle, wie einer Nadel, Kapsel oder einem Katheter. Es werden dabei Isotope mit geeigneter Halbwertszeit und Strahlungsart und insbesondere möglichst kurzen Strahlungsreichweiten verwendet.

Bei diagnostischen Anwendungen ermöglichen radioaktive Isotope beispielsweise in bildgebenden Verfahren das Sichtbarmachen von Stoffwechselvorgängen und das spezifische Lokalisieren einzelner Zellarten. Hierzu werden die Isotope in Moleküle eingebaut, die am Stoffwechsel teilnehmen, oder an geeignete Proteine wie monoklonale Antikörper gekoppelt. Für eine möglichst geringe Belastung des Patienten werden kleine Dosisraten sowie eine sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Tagen, Stunden bzw. Minuten angestrebt.

Für die Herstellung von mit radioaktiven Isotopen markierten Medikamenten müssen chemisch-physikalische Prozesse unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden. Aufgrund der Zerfallseigenschaften der Isotope ist eine Herstellung derartiger Medikamente in

der Nähe des Verabreichungsortes, wie beispielsweise einer Klinik erforderlich. Momentan erfolgt die Herstellung derartiger Medikamente in Kliniken häufig mit steckbaren Schlauchverbindungen und vielen Einzelkomponenten. Ein derartiger Aufbau kann jedoch häufig nur für die Herstellung einer einzigen, für einen Patienten individualisierten Medikamentendosis genutzt werden und muß bei jeder Veränderung des Herstellungsprozesses, wie beispielsweise zur Herstellung eines anderen Medikaments für einen anderen Patienten, angepaßt bzw. umgebaut werden. Dazu sind manuelle Eingriffe erforderlich, die mit einer radioaktiven Belastung des Bedienpersonals verbunden sein können. Auch bei der Handhabung von Substanzen während des Herstellungsprozesses kann es zu einer Kontaminierung von Personen kommen.

Des weiteren ist vor bzw. nach jeder Herstellung eines Medikaments eine Sterilisierung und Reinigung zahlreicher Einzelkomponenten, wie beispielsweise von Schläuchen und Gefäßen notwendig, wodurch sich der Aufwand zur Herstellung der Medikamente erhöht. Auch kann die Entsorgung einiger Einzelkomponenten erforderlich sein, wodurch die Kosten ebenfalls erhöht werden.

In vielen Fällen werden lediglich geringste Mengen von weniger als 10 ml eines bestimmten radioaktive Isotope beinhaltenden Medikaments und dementsprechend geringe Mengen an Ausgangssubstanzen benötigt. Die manuelle Handhabung sowie die präzise Dosierung derartiger sehr geringer Mengen gestaltet sich häufig schwierig. Daher werden in der Regel größere, besser handhabbare Mengen eines Medikaments hergestellt, die die zur Verabreichung an einen Patienten benötigte Menge übersteigen. Aufgrund der individualisierten Herstellung kann jedoch der nicht verabreichte Rest in den meisten Fällen nicht weiter verwendet werden und muß entsorgt werden, was ebenfalls zu einer Erhöhung der Kosten führt.

Die momentan praktizierte manuelle Herstellung ist auch aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Abmessung insbesondere von kleinen Mengen von Substanzen nachteilig.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine Vorrichtung und eine entsprechendes Verfahren bereitzustellen, mit der bzw. dem eine weitestgehend automatisierte und Patienten-individualisierte Zubereitung einer geringen bedarfsgemäßen Menge einer radioaktiven Substanzverbindung und insbesondere mit Isotopen radiomarkierter Biomoleküle möglich ist.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Vorrichtung gemäß Anspruch 1 sowie ein entsprechendes Verfahren gemäß Anspruch 21.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Erfindungsgemäß wird eine Vorrichtung zur Herstellung einer geringen Menge einer radioaktiven Substanzverbindung bereitgestellt, die einen einteiligen Körper, eine in den Körper integrierte und zur Aufnahme einer geringen Menge chemischer Substanzen eingerichtete Mischvorrichtung und zumindest ein in den Körper integriertes und mit der Mischvorrichtung verbundenes und zur Aufnahme einer geringen Menge einer chemischen Substanz eingerichtetes Behältnis umfaßt.

Bei der erfindungsgemäßen Vorrichtung handelt es sich im wesentlichen um eine miniaturisierte, kompakte radiopharmazeutische Produktionsanlage, die im wesentlichen automatisiert und daher ohne oder nahezu ohne Eingriff einer Person betrieben werden kann. Mit der Vorrichtung können kleine Volumina einer radiochemischen Substanzverbindung mit präzisen Mischungsverhältnissen im wesentlichen automatisiert hergestellt werden. Aufgrund der integrierten Bauweise, die zumindest ein zur Aufnahme einer kleinen Substanzmenge eingerichtetes Behältnis und eine entsprechend dimensionierte damit verbundene Mischvorrichtung umfaßt, ist eine manuelle Verbindung von Einzelkomponenten nicht notwendig. Die Vorrichtung ist vorzugsweise als eine Einwegkomponente ausgebildet, so daß auch eine Reinigung nicht erforderlich ist, wodurch Zeit, Reinigungsmittel und damit Kosten gespart werden können. Aufgrund der miniaturisierten, an individualisierte Einzeldosen angepaßten Bauweise und Größe der Vorrichtung wird die zur Herstellung verwendete Menge an chemischen Substanzen optimal ausgenutzt, entstehen sehr geringe Verluste von Substanzen z.B. durch Benetzung der Wände der Vorrichtung, können Totvolumina im wesentlichen vermieden werden und kann eine in der Vorrichtung verbleibende Restmenge an Ausgangssubstanzen und hergestellten radioaktiven Substanzverbindungen minimiert werden. Die Vorrichtungen sind kostengünstig mit großen Stückzahlen herstellbar, wobei der innere Aufbau der Vorrichtung je nach Verwendungszweck variiert werden kann.

Die Vorrichtung ist für ein Vermischen von nicht radioaktiven Substanzen, wie z.B. von Biomolekülen, mit radioaktiven Isotopen eingerichtet, wobei die radioaktiven Isotope in der

Nähe eines entsprechenden Reaktors bzw. einer Isotopenquelle, die beispielsweise in einer Klinik aufgestellt ist, vorzugsweise über einen verschließbaren Zugang, wie z.B. eine Membran oder eine mechanische Schleuse in die Vorrichtung und insbesondere in die in diese integrierte Mischvorrichtung zugeführt werden. Die nicht radioaktiven Substanzen, wie beispielsweise Biomoleküle oder Pufferlösungen können sich bereits in einem oder mehreren in die Vorrichtung integrierten Behältnissen befinden, oder auch zusammen mit einer oder mehreren radioaktiven Substanzen in die Vorrichtung zugeführt werden.

Die Vorrichtung kann ein oder mehrere in die Vorrichtung integrierte und ein Volumen von weniger als 1 ml, bevorzugt von weniger als 100 µl und besonders bevorzugt weniger als 10 µl fassende Behältnisse aufweisen. Dadurch können die für eine Herstellung einer individualisierten Medikamentenmenge benötigten Ausgangssubstanzen, die über einen ausreichenden Zeitraum lagerfähig sind, in der benötigten Menge bereits in der Vorrichtung gelagert werden. Die Verbindung der chemischen Substanzen mit einer oder mehreren radioaktiven Substanzen findet innerhalb der Vorrichtung und insbesondere in der Mischvorrichtung statt. Da sich kleinste Mengen bei genauer Dosierung innerhalb kürzest möglicher Zeit, wie z.B. innerhalb einiger Millisekunden, nahezu perfekt vermischen lassen, kann gegenüber Systemen, die zur Mischung größerer Mengen an Substanzen ausgelegt sind, eine Verbesserung des Bindungsgrads, der Ausbeute und eine Reduktion der Prozeßzeit erreicht werden.

Die Vorrichtung kann insbesondere einen oder mehrere in die Vorrichtung integrierte und ein Volumen von weniger als 5 ml, bevorzugt von weniger als 100 µl und besonders bevorzugt weniger als 10 µl umfassende Kanäle aufweisen. Die Vorrichtung umfaßt somit vorzugsweise für kleinste Mengen chemischer Substanzen geeignete Kanäle, wodurch kurze Verbindungen sichergestellt werden können, die ein rasches und im wesentlichen verlustfreies Vermischen der Substanzen zulassen. Aufgrund ihrer vorzugsweise geringen Abmessungen ist auch zur Herstellung der Vorrichtung insgesamt lediglich eine geringe Materialmenge erforderlich, wodurch die Herstellungskosten gesenkt werden können.

Vorzugsweise weisen die Kanäle eine Höhe von weniger als 500 µm, bevorzugt von weniger als 100 µm und besonders bevorzugt von weniger als 25 µm und eine Breite von weniger als 5 mm, bevorzugt von weniger als 500 µm und besonders bevorzugt von weniger als 100 µm auf. Aufgrund der geringen Querschnittsfläche der Kanäle sind in Verbindung mit Flüssigkei-

ten auftretende Phänomene, wie z.B. Kapillareffekte, Diffusionseffekte, Brown'sche Molekularbewegung usw. besonders ausgeprägt und können für Förder- und Mischmechanismen ausgenutzt werden.

Die Kanäle dienen in erster Linie der Verbindung zwischen der Mischvorrichtung und einem oder mehreren in der Vorrichtung vorgesehenen Behältnissen. Sie können jedoch auch zur Verbindung zwischen einzelnen Behältnissen dienen. Gemäß einer speziellen Ausführungsform kann die Mischvorrichtung selbst durch einen Kanal gebildet sein. Die Vermischung erfolgt dann durch Zuführen zweier zu vermischender flüssiger Substanzen jeweils von einer Seite des Kanals, wobei sich die Substanzen bei ihrem Aufeinandertreffen miteinander vermischen und der Mischvorgang durch die oben genannten mikrofluidischen Effekte unterstützt und beschleunigt wird.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird die Mischvorrichtung aus der Gruppe umfassend Kaskadenmischer, Diffusionsmischer, Laminationsmischer, auf dem Split-Recombine-Prinzip arbeitende Mischer, mit Hilfe von elektrischen Wechselfeldern oder mit Schall- bzw. Schwingungsunterstützung arbeitende Mischer gewählt. Diese Mischer sind insbesondere zur Vermischung kleinster Mengen von Substanzen geeignet und arbeiten unter Ausnutzung von bei kleinen Flüssigkeitsmengen signifikant auftretenden und dem Fachmann bekannten physikalischen Phänomenen, wie z.B. dem Kapillareffekt, der Brown'schen Molekularbewegung usw.

Insbesondere weist die Mischvorrichtung eine Aufnahmekapazität von weniger als 1 ml, bevorzugt von weniger als 100 µl und besonders bevorzugt von weniger als 10 µl auf. Die hergestellte radiochemische Substanzverbindung kann somit mit einer an eine einzige Verabreichungsdosis angepaßten Menge produziert werden, so daß die Notwendigkeit einer Entsorgung von Überschußmengen vermieden werden kann.

Ferner ist die Vorrichtung gemäß einer bevorzugten Ausführungsform nach außen abgeschlossen bzw. abgedichtet. Damit kann ein Austritt von chemischen Substanzen und eine Kontaminierung von Personen vermieden werden. Auch eine Kontaminierung der in der Vorrichtung gelagerten Substanzen kann ausgeschlossen werden. Die Abdichtung nach außen

wird in erster Linie bereits durch die integrierte Bauweise der Vorrichtung erzielt. Darüber hinaus können verschließbare oder abdichtbare Zugänge, wie z.B. Membranen oder mechanische Schleusen vorgesehen werden.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform umfaßt die Vorrichtung zumindest einen Zugang, insbesondere für einen Sensor, und/oder eine mechanische Schnittstelle zur Außenseite. Mit Hilfe des Zugangs können Sensor- und Meßvorrichtungen zur Durchführung einer Qualitätskontrolle ausgeführt werden. Über eine oder mehrere mechanische Schnittstellen, wie beispielsweise Membranen oder Schleusen, können auch chemische Substanzen und insbesondere radioaktive Isotope von außen in die Mischvorrichtung zugeführt werden.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform umfaßt die Vorrichtung zumindest ein Förder- bzw. Dosiermittel aus der Gruppe umfassend, unter Einsatz der Zentrifugalkraft, eine elektrische auf ein Fluid wirkende Kraft, eine Druck- oder Volumenänderung oder eines schall- oder schwingungsunterstützten Förderverfahrens arbeitende Mittel oder einen Teil davon. Durch den Einsatz von Förder- bzw. Dosiermitteln mit einer entsprechenden Dosierpräzision können exakte Mengen einer chemischen Substanz in die Mischvorrichtung zugeführt werden.

Ferner kann die Vorrichtung zumindest ein Meß- oder Sensormittel, insbesondere zur Erfassung einer physikalischen Größe aus der Gruppe umfassend die Art und Stärke radioaktiver Strahlung, den pH-Wert, die Temperatur, ein Mittel zur Durchführung einer Chromatographie oder Elektrophorese und/oder ein Mittel zur Erfassung der Lichtbrechung und/oder Erfassung zumindest einer Eigenschaft eines Stoffes aus der Gruppe umfassend das Vorhandensein oder die Abwesenheit, die Menge, die Farbe und den Brechungsindex, eine Ionenaustauschssäule, eine Größenausschlußextraktionssäule oder einen Teil davon umfassen. Durch das Vorsehen eines oder mehrerer dieser Mittel kann eine Qualitätssicherung der hergestellten radioaktiven Substanzverbindung gewährleistet werden und können auch die Ausgangssubstanzen, die in die Vorrichtung zugeführt werden oder sich bereits in dieser befinden anhand geeigneter chemischer oder physikalischer Parameter auf ihre Qualität und bezüglich der vorhandenen Menge überprüft werden. Die Meß- oder Sensormittel sind vorzugsweise aus Kostengründen lediglich teilweise in der Vorrichtung vorgesehen bzw. in diese integriert, während sich in Verbindung mit einer Vielzahl von Vorrichtungen immer wieder verwendbare elektronische und mechanische Komponenten dieser Mittel vorzugsweise außerhalb der Vorrichtung befinden.

den. Durch die Meß- oder Sensormittel kann der Grad der Automatisierung des Herstellungsprozesses zusätzlich erhöht werden.

Zur Automatisierung der Herstellungsprozesse ist die Vorrichtung gemäß einer weiteren Ausführungsform vorzugsweise extern ansteuerbar und umfaßt Mittel zur Identifikation des Vorrichtungstyps sowie Mittel zum Empfang von Steuerungs- und/oder Stromversorgungssignalen für gegebenenfalls vorgesehene Förder- bzw. Dosiermittel, Meß- oder Sensormittel, Mittel zur Durchführung einer Chromatographie oder Elektrophorese, Mittel zur Erfassung der Lichtbrechung, zur Erfassung von Eigenschaften eines Stoffs, wie z.B. sein Vorhandensein, die Menge, die Farbe, Brechungsindex usw., für eine Ionenaustauschsäule oder eine Größenausschlußextraktionssäule. Die Mittel zum Empfang von Steuerungs- und/oder Stromversorgungssignalen können beispielsweise durch unmittelbar auf der Vorrichtung vorgesehene und insbesondere durch Verdampfungs- oder Sputtertechniken hergestellte Leitungen oder durch Transceivereinrichtungen, induktive Energieübertragungseinrichtungen, auf Basis von IR oder RF-Signalen arbeitende Fernsteuerungseinrichtungen usw. gebildet werden.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind zumindest Teile der Vorrichtung monolithisch und insbesondere mittels MikroVerfahrenstechnik, umfassend Mikrospritzgieß- oder Mikroprägetechnik, hergestellt. Dadurch kann eine kostengünstige Herstellung von Teilen der Vorrichtung mit hohen Stückzahlen erfolgen. Zur Fertigstellung der einzelnen Vorrichtung können die mikroverfahrenstechnisch hergestellten Teile mittels herkömmlicher Techniken, wie z.B. durch Verschweißen oder Kleben verbunden werden. Die Mikroverfahrenstechnik eignet sich gut zur präzisen Ausbildung der kleinen Kanäle, Behältnisse und Mischvorrichtungen bzw. entsprechender Aufnahmebereiche für diese in der Vorrichtung. Die monolithische Bauweise trägt des weiteren inhärent zur Abdichtung der Vorrichtung nach außen bei, da alle Elemente der Vorrichtung im Inneren vorgesehen bzw. ausgebildet werden können und die Vorrichtung nach ihrer Fertigstellung bis auf verschließbare Zugänge nach außen abgeschlossen ist, so daß ein Austritt von Substanzen und damit die Gefahr einer Kontamination von Personen vermieden werden kann.

Vorzugsweise umfaßt die Vorrichtung im Inneren beschichtete Flächen zur Verhinderung des Anhaftens von Stoffen oder zur Katalyse von chemischen Reaktionen. Zur Bescheunigung bzw. Beeinflussung der Mischvorgänge oder Reaktionen kann die Vorrichtung auch eine

Heiz- und/oder Kühlvorrichtung oder zumindest einen Teil davon, wie z.B. einen Heizdraht oder ein Peltier-Element umfassen. Vorzugsweise ist die Vorrichtung aus Kunststoff, insbesondere aus Polyethylen, Polypropylen, PMMA, PC, PTFE, Cyclo-Olefin-Copolymer, Silizium, Metall oder Glas oder einer Kombination daraus hergestellt.

Die Vorrichtung kann ferner in ein System integriert sein, das eine mit der Vorrichtung koppelbare Steuerungseinheit umfaßt. Damit kann ein hoher Automatisierungsgrad bei der Herstellung von Patienten-individualisierten Medikamentendosen erreicht werden. Die Herstellungsprozesse sind reproduzierbar und können auch einfach individualisiert bzw. variiert werden, wobei jede Vorrichtung vorzugsweise lediglich einmal verwendet wird und dazu mit einer immer wieder verwendbaren Steuerungseinheit gekoppelt werden kann.

Das System umfaßt des weiteren vorzugsweise eine mit der Vorrichtung koppelbare Isotopenquelle.

Schließlich kann das System ein mit der Vorrichtung koppelbares Förder- bzw. Dosiermittel, Meß- oder Sensormittel, ein Mittel zur Durchführung einer Chromatographie oder Elektrophorese und/oder ein Mittel zur Erfassung der Lichtbrechung und/oder Erfassung zumindest einer Eigenschaft eines Stoffes aus der Gruppe umfassend das Vorhandensein oder die Abwesenheit, die Menge, die Farbe und den Brechungsindex, eine Ionenaustauschsäule, eine Größenausschlußextraktionssäule oder einen Teil davon, ein Sensorgerät für Radioaktivität, wie z.B. einen Szintillationszähler, oder einen Teil davon umfassen.

Durch das Vorsehen dieser Mittel außerhalb der Vorrichtung können Kosten reduziert werden, da diese Einrichtungen, die vorzugsweise zur Qualitätssicherung verwendet werden, mit einer Vielzahl von Vorrichtungen zur Herstellung individueller Medikamentendosen verwendet werden können.

Erfindungsgemäß wird ferner ein Verfahren zur Herstellung einer geringen Menge einer radioaktiven Substanzverbindung vorgesehen. Es umfaßt die Schritte

- eines Bereitstellens einer zur Herstellung einer geringen Menge einer chemischen Substanzverbindung eingerichteten Vorrichtung, die einen einteiligen Körper, eine

- in den Körper integrierte und zur Aufnahme einer geringen Menge chemischer Substanzen eingerichtete Mischvorrichtung und zumindest ein in den Körper integriertes und mit der Mischvorrichtung verbundenes und zur Aufnahme einer geringen Menge einer chemischen Substanz eingerichtetes Behältnis umfaßt,
- das Zuführen einer geringen Menge zumindest einer Substanz in eine Mischvorrichtung der Vorrichtung,
 - das Zuführen einer geringen Menge zumindest einer radioaktiven Substanz in die Mischvorrichtung,
 - das Mischen der zumindest einen Substanz mit der zumindest einen radioaktiven Substanz und
 - das Entnehmen der hergestellten Substanzverbindung.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren können geringe für eine einzige individuelle Verabreichung an einen Patienten benötigte Mengen radioaktiver Substanzverbindungen und insbesondere mit Isotopen radiomarkierte Biomoleküle hergestellt werden. Da mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens geringste Mengen radioaktiver Substanzverbindungen hergestellt werden können, entstehen im Gegensatz zu herkömmlichen manuellen Zubereitungsmethoden keine überschüssigen Mengen an Substanzverbindungen, die dann entsorgt werden müssen. Das erfindungsgemäße Verfahren kann weitestgehend automatisiert durchgeführt werden, wobei eine Kontaminierung von Personen im wesentlichen ausgeschlossen ist. Ferner kann auf Reinigungs- und Sterilisierungsmaßnahmen im wesentlichen verzichtet werden, da die im Verfahren verwendete Mikrofluid- Vorrichtung vorzugsweise als Einwegkomponente ausgelegt ist und nach einem einmaligen Gebrauch entsorgt werden kann. Aufgrund der serienmäßigen Herstellbarkeit der Mikrofluid- Vorrichtung, sind die Herstellungsprozesse von Substanzverbindungen reproduzierbar. Durch Abändern des Aufbaus der Mikrofluid- Vorrichtung können unterschiedliche Zubereitungsprozesse durchgeführt werden. Individualisierte Medikamente können jedoch auch mit demselben Aufbau bzw. Typ der Vorrichtung, jedoch unterschiedlichen Ausgangssubstanzen und Mengen erzielt werden.

Das Zuführen einer geringen Menge einer Substanz umfaßt gemäß einer Ausführungsform insbesondere das Zuführen einer Menge von weniger als 2 ml, bevorzugt von weniger als 1

ml und besonders bevorzugt von weniger als 100 µl. Derartig geringe Mengen werden z.B. zur Vorbereitung von Einzeldosen radiomarkierter Biomoleküle benötigt.

Bevorzugter Weise umfaßt das Zuführen des weiteren das Zuführen einer Substanz aus einem in die Vorrichtung integrierten Behältnis. In einem derartigen Behältnis werden ausschließlich über einen längeren Zeitraum lagerfähige Chemikalien aufbewahrt, die für den Herstellungsprozeß benötigt werden. Vorzugsweise wird zumindest eine Substanz bereits bei der Herstellung der Vorrichtung in ein Behältnis der Vorrichtung eingebracht. Dies kann beim Hersteller der Vorrichtung oder bei einem Pharmahersteller erfolgen. Nach dem Einbringen der Substanz ist eine Kontaminierung von bzw. durch Personen, die mit der Vorrichtung in Kontakt kommen, weitestgehend ausgeschlossen.

Ferner erfolgt das Zuführen einer radioaktiven Substanz vorzugsweise von außerhalb der Vorrichtung, wie beispielsweise aus einem Isotopengenerator oder einem geeigneten Behälter. Somit kann das Zuführen der radioaktiven Substanz zur Herstellung der radiochemischen Substanzverbindung und insbesondere zur Radiomarkierung von Biomolekülen unmittelbar am Verabreichungsort, d.h. in einer Klinik, erfolgen. Ferner kann das Verfahren gemäß einer Ausführungsform auch das Kühlen oder Erwärmen von Substanzen umfassen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform umfaßt das Verfahren das Durchführen einer Qualitätskontrolle einer oder mehrerer Substanzen oder Substanzverbindungen in der Vorrichtung. Schließlich kann gemäß einer weiteren Ausführungsform auch die hergestellte radiochemische Substanzverbindung vor einer Entnahme einer Qualitätskontrolle unterzogen werden. Die Qualitätskontrolle kann das Durchführen einer Größenausschlußchromatographie, einer Ionenaustauschchromatographie und/oder einer Dünnschichtchromatographie umfassen.

Vorzugsweise umfaßt das Mischen das Radiomarkieren von Biomolekülen, wie beispielsweise Antikörpern und Peptiden, mit Isotopen. Dabei kann das Mischen eine chemische Bindung zwischen der radioaktiven Substanz und der zumindest einen weiteren Substanz zur Folge haben. Die radioaktive Substanz kann vorzugsweise aus der Gruppe umfassend Me^{2+} , Me^{3+} und MeO_4^- , Halogene, Cobalt-57, Cobalt-58, Selenium-75, Gallium-67, Gallium-68, Iod-123, Iod-124, Iod-125, Iod-131, Astatin-211, Actinium-225, Bismuth-212, Bismuth-213, Blei-212,

Technetium-99m, Rhenium-186, Rhenium-188, Silber-111, Indium-111, Platin-197, Palladium-109, Kupfer-67, Phosphor-32, Phosphor-33, Yttrium-90, Scandium-47, Samarium-153, Ytterbium-169, Lutetium-177, Rhodium-105, Praseodym-142, Praseodym-143, Terbium-161, Holmium-166, Thallium-201 oder Gold-199 gewählt sein.

Ferner kann das Verfahren das Zuführen einer Pufferlösung, die gewählt ist aus der Gruppe umfassend Acetat und Citrat, MES, HEPES, Phosphanate, Carbonate sowie deren Mischungen, oder einer anderen geeigneten Pufferlösung umfassen. Schließlich kann das Verfahren das Steuern und Überwachen des Verfahrensablaufs mittels einer mit der Vorrichtung koppelbaren Steuerungseinheit umfassen. Dadurch kann eine weitgehende Automatisierung des Herstellungsprozesses erreicht werden.

Ein Beispiel einer erfindungsgemäßen Vorrichtung gemäß einer Ausführungsform wird im folgenden anhand der beigefügten Zeichnung erläutert.

Diese zeigt eine schematische Ansicht einer Vorrichtung bzw. Mikrofluid-Vorrichtung zur Herstellung einer geringen Menge einer radioaktiven Substanzverbindung im Querschnitt.

Die Vorrichtung umfaßt einen einteiligen, ggf. aus mehreren Teilen zusammengesetzten Körper, der beispielsweise aus Silizium oder einem Kunststoff hergestellt sein kann. In der Vorrichtung sind drei Behälter 3 zur jeweiligen Aufnahme einer geringen Menge einer chemischen Ausgangssubstanz vorgesehen. Die Behälter 3 sind in die Vorrichtung integriert und nach außen abgeschlossen. Sie können chemische Substanzen aufnehmen, die gegebenenfalls bereits bei der Herstellung der Vorrichtung durch einen Pharmahersteller in die Vorrichtung eingebracht werden. Je nach Verwendungszweck können alle oder nur einige Behälter 3 gefüllt sein. Vorzugsweise handelt es sich bei den in die Vorrichtung eingebrachten Substanzen um lagerbare und zeitlich im wesentlichen unveränderliche Substanzen. Die Behälter umfassen ein Volumen in Größenordnung einiger ml. Im wesentlichen in Richtung der Längsachse der Vorrichtung ist ein Kanal 4 vorgesehen, der beispielsweise durch einen Ätzprozeß im Siliziumkörper hergestellt wird. Auch der in der Zeichnung lediglich schematisch gezeigte Kanal 4 umfaßt ein sehr geringes Volumen von einigen ml und weist im mittleren

Bereich, der etwa ein Drittel der Länge der Vorrichtung umfaßt, zwischen zwei geraden Abschnitten einen welligen Verlauf auf. Im mittleren Bereich ist ein sogenannter "Snake-Mischer" definiert. Die Vorrichtung weist ferner weitere Kanäle 5 auf, mit welchen die Behälter 3 mit dem zentralen Kanal 4 verbunden sind. Auch diese Kanäle sind durch Ätzen hergestellt. Bei der in der Figur gezeigten Ausführungsform dient der zentrale Kanal 4 als Mischvorrichtung für die chemischen Substanzen aus den Behältern 3. Die Vorrichtung umfaßt des weiteren Verbindungsteile 1 und 2, wie beispielsweise Membranen oder mechanische Schleusen, am vorderen bzw. hinteren Ende des zentralen Kanals 4, durch die gelöste Isotope von einer daran angeschlossenen Isotopenquelle (nicht gezeigt) in die Mikrofluid-Vorrichtung zugeführt werden können bzw. aus dieser entnommen werden können.

Die schematisch dargestellte Mikrofluid-Vorrichtung ist lediglich beispielhaft angegeben und es können zahlreiche Modifizierungen daran vorgenommen werden. So können z.B. Zugänge (nicht gezeigt) vorgesehen werden, durch welche Sensor- und Meßmittel u.a. zur Qualitätskontrolle eingeführt werden können. Die Vorrichtung kann des weiteren den Behältern zugeordnete Dosier- und Fördermittel oder Teile davon aufweisen, mittels derer die sich in den Reservoirs 3 befindenden chemischen Substanzen mit vorbestimmten Mengen in den zentralen Kanal 4 zugeführt werden können. Im Gegensatz zur dargestellten Ausführungsform wären auch Behälter 3 mit unterschiedlichen Volumina denkbar. Auch die Zahl der Kanäle und Behälter und deren Anordnung kann zwischen verschiedenen Ausführungsformen variieren und kann von der Zahl der zur Herstellung der Substanzverbindung verwendeten Einzelsubstanzen abhängen. Die Vorrichtung umfaßt vorzugsweise geringe Abmessungen, wie beispielsweise eine Länge von weniger als 10 cm, eine Breite von weniger als 5 cm und eine Höhe von weniger als 2 cm. Jedoch sind die Abmessungen der Vorrichtung variabel und können z.B. durch die Zahl und Abmessungen der Behälter, Mischvorrichtungen, Förder- und Dosiermittel usw., d.h. der in die Vorrichtung integrierten Komponenten bestimmt sein.

Ferner kann die Vorrichtung zur Durchführung einer automatisch gesteuerten Herstellung und zur Qualitätsüberwachung Förder- bzw. Dosiermittel, Meß- oder Sensormittel, Mittel zur Durchführung einer Chromatographie oder Elektrophorese, usw. oder Teile dieser und Mittel zum Empfang von Steuerungs- und/oder Stromversorgungssignalen für diese Mittel umfassen.

Die Vorrichtung wird vorzugsweise mit einer entsprechenden Steuereinheit (nicht gezeigt) gekoppelt, die beispielsweise einen programmierbaren Prozessor oder Software enthält. Damit kann unter eine im wesentlichen automatisierte Herstellung von chemischen Substanzverbindungen erfolgen.

Eine fertiggestellte radioaktive Substanzverbindung, wie beispielsweise mit Isotopen radio-markierte Biomoleküle, können durch ein Verbindungsteil 2 entnommen werden.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann in einem radiochemischen Produktionssystem für pharmazeutische Produkte zur Krebstherapie oder Diagnose eingesetzt werden. Die Vorrichtung umfaßt dann beispielsweise Reservoirs mit den zur Herstellung eines entsprechenden Medikaments notwendigen Ausgangsstoffen, wie beispielsweise Pufferlösungen, Radikalfänger, monoklonale Antikörper usw.

Mittels der erfindungsgemäßen Vorrichtung und des Verfahrens können beispielsweise monoklonale Antikörper und andere Biomoleküle radiomarkiert werden.

Die Radiomarkierung von Biomolekülen mit Metall-Isotopen (Me^{2+} und Me^{3+}) erfordert das Anfügen funktionaler Gruppen an Biomoleküle, wie beispielsweise von Chelaten, wie z.B. EDTA-, DTPA-, DOTA-Derivaten oder anderen Chelaten. Die funktionale Gruppe hat die Aufgabe, eine ausreichend stabile Bindung mit den Metallionen herzustellen. Einige Biomoleküle, wie beispielsweise viele Phosphonatverbindungen, stellen bereits selbst Chelate dar. Während der letzten Jahre wurden auch Peptide entwickelt, die ebenfalls einen Metallionenbindungsteil in ihrer molekularen Struktur aufweisen.

Die Me^{2+} und Me^{3+} -Radioisotope werden typischerweise in verdünnter HCl oder HNO_3 -Säurelösung bereitgestellt. Die erforderliche Menge radioaktiver Isotope wird in eine Pufferlösung (typischerweise Acetat oder Citrat) eingeführt, um den pH-Wert zu regulieren und in einen Bereich zu bringen, der sich einerseits für die Bindung der Metallionen an die Chelate eignet und andererseits Beschädigungen der Biomoleküle ausschließt.

Die erforderliche Biomolekülmenge wird zur gepufferten Isotopenlösung zugeführt, woraufhin der Mischvorgang bzw. die Reaktion beginnt. Die Reaktionszeit hängt von der Art des Chelats und dem radioaktiven Metall ab. Für einige Prozesse ist eine erhöhte Temperatur erforderlich. Nach der Reaktionszeit werden die Biomoleküle mittels einer Größenausschluß- oder Ionenaustauschchromatographie oder einem anderen geeigneten Verfahren von den ungebundenen radioaktiven Metallionen gereinigt. In einigen Fällen können die radiomarkierten Biomoleküle auch direkt als radiopharmazeutische Substanz mit ausreichenden Mengen and Puffern formuliert werden, ohne daß ein Reinigungsschritt erforderlich ist. Anschließend kann eine Qualitätskontrolle der radiopharmazeutischen Substanzen mit Hilfe geeigneter Verfahren, wie beispielsweise einer Größenausschlußchromatographie, einer Ionenaustauschchromatographie, einer Dünnschichtchromatographie usw. durchgeführt werden.

Ein weiterer beispielhafter Prozeß umfaßt die Radiomarkierung von Biomolekülen mit (Metall) O_4^- Isotopen. In der Nuklearmedizin wird häufig TcO_4^- verwendet. Das chemische Analogon ReO_4^- findet zunehmend bei therapeutischen Anwendungen Interesse. Beide Isotope werden üblicherweise in einer Salzlösung gehalten. Die Radiomarkierung von Biomolekülen mit MeO_4^- -Isotopen erfordert, daß zunächst das MeO_4^- -Isotop in einen niedrigeren Oxidationszustand (Me(IV)) oder (Me(V)) reduziert wird, wobei typischerweise Sn^{2+} -Ionen als Reduktionsmittel verwendet werden. Das Prinzip des Radiomarkierungsprozesses ist im wesentlichen dasselbe wie das zuvor dargestellte für die Radiomarkierung von Biomolekülen mit Me^{2+} und Me^{3+} -Isotopen. Obwohl sowohl Technetium- und Rhenium-Ionen Komplexe mit EDTA-, DTPA-, DOTA-Derivaten bilden, werden üblicherweise für diese Metalle speziell entworfene Chelate in Verbindung mit größeren Biomolekülen verwendet.

Ein anderer beispielhafter Prozeß, der unter Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung sowie des erfindungsgemäßen Verfahrens durchgeführt werden kann, ist die Radiomarkierung von Biomolekülen mit Halogenen wie Iod oder Astatin. Diese kann im wesentlichen in zwei Verfahren unterteilt werden. Gemäß einem Verfahren werden Proteine durch Halogenieren einer Tyrosin-Gruppe in der Proteinstruktur radiomarkiert, sofern das Biomolekül einen Tyrosinring (Phenol) oder eine ähnliche Struktur umfaßt. Für die Reaktion wird ein Oxidationsmittel, wie beispielsweise Chloramin-T oder Iodogen, verwendet. Im allgemeinen ist das Verfahren ähnlich zu dem der Radiomarkierung von Biomolekülen mit Me^{2+} und Me^{3+} -Isotopen, wobei jedoch in der Reaktionslösung ein Oxidationsmittel vorgesehen wird. Im Ergebnis

werden jedoch im Gegensatz zur Markierung mit Me^{2+} und Me^{3+} -Isotopen kovalente Bindungen zwischen Iod und Kohlenstoff im Tyrosin-Ring gebildet. Im allgemeinen ist ferner ein Reinigungsprozeß erforderlich. Gemäß einem anderen Verfahren zur Radiomarkierung von Biomolekülen mit Halogenen können Biomoleküle durch Anfügen einer Trialkylzinn-Gruppe, wie beispielsweise einer Trimethylzinn- oder Tributylzinn-Gruppe, an das Biomolekül halogeniert werden. Diese können dann unter Oxidationsbedingungen durch ein Halogen substituiert werden.

Zur Durchführung eines beispielhaften Mischvorgangs bzw. Herstellungsprozesses wird die Vorrichtung von entsprechend geschulten Personen aus einer Schutzhülle entnommen und an eine Steuerungseinheit angeschlossen. Ferner werden die sterilen Anschlüsse, z.B. durch Entfernen einer Folie, freigelegt und wird eine Fluid-Verbindung zu einem Isotopenreservoir sowie einem Aufnahmebehälter für das fertige Produkt hergestellt. Es werden ferner die Art und Funktionstüchtigkeit der Vorrichtung überprüft und sichergestellt. Falls erforderlich, können mittels der Steuerungseinheit über an der Mikrofluid-Vorrichtung vorgesehene Anschlüsse elektrische Komponenten, die in die Mikrofluid-Vorrichtung integriert sind, mit Strom versorgt werden. Die Steuerung der in der Mikrofluid-Vorrichtung vorgesehenen Komponenten erfolgt mittels der angeschlossenen Steuerungseinheit.

Beim Start des Produktionsvorgangs durch die Steuerungseinheit werden die einzelnen Substanzen mittels der in die Vorrichtung integrierten oder an dieser vorgesehenen Förder- bzw. Dosiermittel (Pumpen) im richtigen Verhältnis gemäß einer patientenindividuellen Therapieplanung zueinander dosiert und mittels der Mischvorrichtung miteinander vermischt. In einem ersten Reservoir 3 der Vorrichtung befindet sich z.B. ein Acetatpuffer (0.2 M), während in einem weiteren Reservoir eine Menge einer Antikörpersubstanz untergebracht ist. Gegebenenfalls ist in einem weiteren Reservoir eine Menge einer Chelat-Bildner-Substanz angeordnet. Mittels eines durch eine angeschlossene Steuerungseinheit gesteuerten Dosiermittels wird eine gewünschte Menge des Acetatpuffers in die Mischvorrichtung bzw. den zentralen Kanal 4 zugeführt. Des weiteren wird durch die Verbindungseinheit 1 z.B. eine Yttrium-90-Lösung (z.B. 100mCi/ml in 0,04 M HCl) von einer Isotopenquelle in die Mischvorrichtung zugeführt. Daraufgehend wird der pH-Wert der Substanzmischung in der Mischvorrichtung mittels eines geeigneten Meßsensors ermittelt. Falls der pH-Wert unter 5 liegt, werden unter der Steuerung durch die Steuereinheit und mittels einer dem entsprechenden Reservoir zugeordneten Do-

siervorrichtung weiterer Acetatpuffer in die Mischvorrichtung zugeführt und gegebenenfalls eine weitere pH-Messung durchgeführt. Schließlich wird aus dem Reservoir eine erforderliche Menge der Antikörpersubstanz in die Mischvorrichtung zugeführt. Danach ruht die Reaktionsmischung für eine ausreichende Zeitdauer. Zusätzlich kann die Reaktionsmischung unter Verwendung einer in die Vorrichtung integrierten oder externen Größenausschlußchromatographievorrichtung gereinigt werden. Nach Ablauf einer entsprechenden Reaktionszeit werden verschiedene Qualitätskontrollprüfungen durchgeführt. Schließlich kann eine radiopharmazeutische Konditionierung (Volumen, Pufferung, isotonisch) erfolgen.

Nach dem Misch- bzw. Reaktionsprozeß wird das zubereitete Medikament in einen Transportbehälter überführt und dann zum Behandlungsort transportiert.

Nach Verabreichung des hergestellten Medikaments wird die Vorrichtung schließlich in einen Abklingbehälter eingebracht, wobei die Vorrichtung nach dem Abklingen der Radioaktivität ggf. zerlegt wird, die lediglich für eine einmalige Verwendung vorgesehenen Komponenten entsorgt werden und ggf. mehrfach verwendbare Komponenten einer Reinigung unterzogen werden. Durch Einsetzen neuer steriler Einwegbauteile ist die Kassette wieder für eine Befüllung bereitgestellt und kann für eine erneute Herstellung einer Substanzverbindung verwendet werden. Die Befüllung der Vorrichtung kann bei einem Pharma- oder Biotechnologieunternehmen und vorzugsweise unter sterilen und cGMP-gemäßen Verhältnissen erfolgen, so daß die erforderliche Qualität der Substanzen sichergestellt werden kann.

Die in der Beschreibung und in den Ansprüchen offenbarten Merkmale können einzeln oder in beliebigen Kombinationen für die Erfindung von Bedeutung sein.

Ansprüche

1. Vorrichtung zur Herstellung einer geringen Menge einer radioaktiven Substanzverbindung, die umfaßt:
 - einen einteiligen Körper (6),
 - eine in den Körper (6) integrierte und zur Aufnahme einer geringen Menge chemischer Substanzen eingerichtete Mischvorrichtung (4), und
 - zumindest ein in den Körper (6) integriertes und mit der Mischvorrichtung (4) verbundenes und zur Aufnahme einer geringen Menge einer chemischen Substanz eingerichtetes Behältnis (3).
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein oder mehrere in die Vorrichtung integrierte und ein Volumen von weniger als 5ml, bevorzugt von weniger als 100µl und besonders bevorzugt von weniger als 10µl umfassende Behältnisse (3) aufweist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen oder mehrere in die Vorrichtung integrierte und ein Volumen von weniger als 1ml, bevorzugt von weniger als 100µl und besonders bevorzugt von weniger als 10µl umfassende Kanäle (5) aufweist.
4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Kanal (5) eine Höhe von weniger als 500µm, bevorzugt von weniger als 100µm und besonders bevorzugt von weniger als 25µm und eine Breite von weniger als 5mm, bevorzugt von weniger als 500µm und besonders bevorzugt von weniger als 100µm aufweist.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischvorrichtung (4) und das zumindest eine Behältnis (3) durch einen oder mehrere Kanäle (5) verbunden sind.
6. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischvorrichtung (4) ein Kanal ist.

7. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischvorrichtung (4) aus der Gruppe umfassend Kaskadenmischer, Diffusionsmischer, Laminationsmischer, auf dem Split-Recombine-Prinzip arbeitende Mischer, mit Hilfe von elektrischen Wechselfeldern oder Schall- bzw. Schwingungsunterstützung arbeitende Mischer gewählt ist.
8. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischvorrichtung (4) eine Aufnahmekapazität von weniger als 1ml, bevorzugt von weniger als 100µl und besonders bevorzugt von weniger als 10µl aufweist
9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung verschließbar und nach außen abdichtbar ist.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zumindest einen Zugang, insbesondere für einen Sensor, und/oder eine mechanische Schnittstelle (1, 2) zur Außenseite aufweist.
11. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zumindest ein Förder- bzw. Dosiermittel aus der Gruppe umfassend unter Einsatz der Zentrifugalkraft, einer elektrischen auf ein Fluid wirkenden Kraft, einer Druck- oder Volumenänderung oder eines schall- oder schwingungsunterstützten Förderverfahrens arbeitende Mittel oder einen Teil davon umfaßt.
12. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie zumindest ein Meß- oder Sensormittel, insbesondere zur Erfassung einer physikalischen Größe aus der Gruppe umfassend die Art und Stärke radioaktiver Strahlung, den pH-Wert, die Temperatur, ein Mittel zur Durchführung einer Chromatographie oder Elektrophorese, und/oder ein Mittel zur Erfassung der Lichtbrechung und/oder Erfassung zumindest einer Eigenschaft eines Stoffes aus der Gruppe umfassend das Vorhandensein oder die Abwesenheit, die Menge, die Farbe und den Brechungsindex, eine Ionenaustauschssäule, eine Größenausschlußextraktionssäule oder einen Teil davon umfaßt.

13. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie extern ansteuerbar ist und Mittel zum Empfang von Steuerungs- und/oder Stromversorgungssignalen aufweist.
14. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest Teile der Vorrichtung monolithisch und insbesondere mittels Mikroverfahrenstechnik, umfassend Mikrospritzgieß- oder Mikroprägetechnik, hergestellt sind.
15. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie im Inneren beschichtete Flächen zur Verhinderung des Anhaftens von Stoffen oder zur Katalyse von chemischen Reaktionen aufweist.
16. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Heiz- und/oder Kühlvorrichtung oder einen Teil davon umfaßt.
17. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Kunststoff, insbesondere aus Polyethylen, Polypropylen, Polymethylmethacrylat, Cyclo-Olefin-Copolymer (COC), Polytetrafluorethylen, Polycarbonat, Silizium, Metall oder Glas hergestellt ist.
18. System umfassend eine Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche und eine mit der Vorrichtung koppelbare Steuerungseinheit zur Steuerung der Vorrichtung.
19. System nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß es eine mit der Vorrichtung koppelbare Isotopenquelle und eine andere nicht in die Vorrichtung integrierte Quelle chemischer Substanzen umfaßt.
20. System nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß es ein mit der Vorrichtung koppelbares Förder- bzw. Dosiermittel, Meß- oder Sensormittel, ein Mittel zur Durchführung einer Chromatographie oder Elektrophorese, und/oder ein Mittel zur Erfassung der Lichtbrechung und/oder Erfassung zumindest einer Eigenschaft eines Stoffes aus der Gruppe umfassend das Vorhandensein oder die Abwesenheit, die

Menge, die Farbe und den Brechungsindex, eine Ionenaustauschsäule, eine Größenausschlußextraktionssäule oder einen Teil davon umfaßt.

21. Verfahren zur Herstellung einer geringen Menge einer radioaktiven Substanzverbindung mit den Schritten:
 - Bereitstellen einer zur Herstellung einer geringen Menge einer chemischen Substanzverbindung eingerichteten Vorrichtung gemäß einen der Ansprüche 1 bis 17;
 - Zuführen einer geringen Menge zumindest einer Substanz in eine Mischvorrichtung (4) der Vorrichtung;
 - Zuführen einer geringen Menge zumindest einer radioaktiven Substanz in die Mischvorrichtung (4);
 - Mischen der zumindest einen Substanz mit der zumindest einen radioaktiven Substanz; und
 - Entnehmen der hergestellten Substanzverbindung.
22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Zuführen einer geringen Menge einer Substanz das Zuführen einer Menge von weniger als 2ml, bevorzugt von weniger als 1ml und besonders bevorzugt von weniger als 100µl umfaßt.
23. Verfahren nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß es das Zuführen einer Substanz aus einem in die Vorrichtung integrierten Behältnis umfaßt.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine Substanz bei der Herstellung der Vorrichtung in ein Behältnis (3) der Vorrichtung eingebracht wird.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß es das Zuführen der radioaktiven Substanz von außerhalb der Vorrichtung umfaßt.
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß es das Kühlen oder Erwärmen von Substanzen umfaßt.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß es das Durchführen einer Qualitätskontrolle einer oder mehrerer Substanzen oder Substanzverbindungen in der Vorrichtung umfaßt.
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß es das Durchführen einer Qualitätskontrolle der hergestellten radiochemischen Substanzverbindung vor einer Entnahme umfaßt.
29. Verfahren nach Anspruch 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Qualitätskontrolle das Durchführen einer Größenausschlußchromatographie, einer Ionenaustauschchromatographie, und/oder einer Dünnschichtchromatographie umfaßt.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischen das Radiomarkieren von Biomolekülen mit Isotopen umfaßt.
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 30, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischen eine chemische Bindung zwischen der radioaktiven Substanz und der zumindest einen Substanz zur Folge hat.
32. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß die radioaktive Substanz aus der Gruppe umfassend Me^{2+} , Me^{3+} , MeO_4^- und Halogene gewählt ist.
33. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass die radioaktive Substanz aus der Gruppe Cobalt-57, Cobalt-58, Selenium-75, Gallium-67, Gallium-68, Iodine-123, Iodine-124, Iodine-125, Iodine-131, Astatine-211, Actinium-225, Bismuth-212, Bismuth-213, Lead-212, Technetium-99m, Rhenium-186, Rhenium-188, Silver-111, Indium-111, Platinium-197, Palladium-109, Copper-67, Phosphorus-32, Phosphorus-33, Yttrium-90, Scandium-47, Samarium-153, Ytterbium-169, Lutetium-177, Rhodium-105, Praseodymium-142, Praseodymium-143, Terbium-161, Holmium-166, Thallium-201 oder Gold-199 gewählt ist.
34. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß es das Zuführen einer Pufferlösung gewählt aus der Gruppe umfassend Acetat, Zitrat,

Phosphanate, Carbonate, HEPES, MES oder andere akzeptable Pufferlösungen umfaßt.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß es das Steuern und Überwachen des Verfahrensablaufs mittels einer mit der Vorrichtung koppelbaren Steuerungseinheit umfaßt.

