

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 943724 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **943724**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

A61K 51/00 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **09.02.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.08.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.08.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **09.02.1993 PCT/US1993/001196**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

14.02.1992 US 836644 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Mallinckordt Medical Inc., 675 McDonell Boulevard, P.O. Box 5840, St. Louis, MO 63134, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Derosch, Mark A., St. Louis, MO 63146, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Deutsch, Edward A., Maryland Heights, MO 63043, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Dyszlewski, Mary Marmion, Maryland Heights, MO 63043, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Nosco, Dennis L., Florissant, MO 63031, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Stabiloidut radiofarmaseuttiset pakkaukset

Stabiliserade radiofarmaceutiska förpackningar

(57) Tiivistelmä - Sammandrag - Abstract

Keksintö koskee radiofarmaseuttisten valmisteiden stabilointia ja radiofarmaseuttisten pakkausten komponenttien stabilointia. Erityisesti keksintö koskee radiofarmaseuttisten pakkausten lyofilisoitujen komponenttien stabilointia lisäämällä pakkaukseen syklistä oligosakkaridia kuten modifioitua tai modifioimatonta syklodekstriiniä.

Uppfinningen avser stabilisering av radiofarmaceutiska preparat och stabilisering av komponenterna av radiofarmaceutiska förpackningar. Speciellt avser uppfinningen stabilisering av lyofiliserade komponenter av radiofarmaceutiska förpackningar genom att tillsätta till förpackningar en cyklisk oligosakkarid såsom ett modifierat eller omodifierat cyclodextrin.

Stabiloidut radiofarmaseuttiset pakkaukset. - Stabiliserade radiofarmaceutiska förpackningar.

Tausta

Tämä keksintö koskee radiofarmaseuttisten valmisteiden stabilointia ja radiofarmaseuttisten pakkausten komponenttien stabilointia. Erityisesti keksintö koskee radiofarmaseuttisten pakkausten lyofilisoitujen komponenttien stabilointia lisäämällä pakkaukseen syklistä oligosakkaridia, kuten modifioitua tai modifioimatonta syklodekstriiniä.

Modifioitujen syklodekstriinien tiedetään olevan käyttökelpoisia lääkkeiden stabiloinnissa. Esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 4727064, Pitha, kuvataan farmaseuttiset valmisteet, jotka koostuvat yleensä lääkkeestä, jolla on oleellisen vähäinen vesiliukoisuus, ja syklodekstriinin amorfisesta, vesiliukoisesta kompleksista. Erityisesti Pitha-patenttijulkaisussa kuvataan (1) menetelmä kiteisten ja alhaisen vesiliukoisuuden omaavien lääkekoostumusten muuttamiseksi luonnostaan amorfisiksi komplekseiksi, joilla on parantuneet farmaseuttiset ominaisuudet; ja (2) menetelmä, joka käsittää syklodekstriinijohdannaisten monikomponenttiseosten sisällyttämisen lääkekoostumuksiin. Pitha korostaa sitä, että jotta syklodekstriinijohdannaiset olisivat tehokkaita lääkkeiden liuottamisen auttamisessa, oleellisen osan lääkemolekyylistä olisi sovittava syklodekstriinimolekyylin hydrofobiseen onteloon, ja että saman osan lääkemolekyylistä olisi oltava hydrofobinen. Pitha'n menetelmä koskee suorimmin hormoni koostumusten, kuten testosteronin, progesteronin ja estrogeenisten lääkkeiden stabilointia.

EP-patenttijulkaisu 149197, Brauns et al., koskee myös menetelmiä sinällään veteen niukasti liukenevien lääkekoostumusten liukoisuuden lisäämiseksi. Brauns et al.-patenttijulkaisu koskee erityisesti farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältä-

vät sellaisia lääkekoostumuksia ja osaksi eetteröityä β -syklodekstriiniä. Brauns et al.-patenttijulkaisussa mainitaan myös, että lääkeaineet, joilla on suurin lisääntynyt vesiliukoisuus muutettaessa inkluusiokomplekseiksi β -syklodekstriinin kanssa, ovat niitä, joilla on vastaava sopiva muoto, ts. niiden on sovittava β -syklodekstriinin syklisen järjestelmän onteloon. Esimerkkejä sellaisista lääkeaineista, jotka mainitaan Brauns et al.-patenttijulkaisussa, ovat mm. ei-steroidiset reumalääkkeet, steroidit, sydänglykosidit ja bentso-diatsepiini-, bentsimidatsoli-, piperidiini-, piperatsiini-, imidatsoli- ja triatsolijohdannaiset.

Tekniikan taso ei kuitenkaan koske radiofarmaseuttisten valmisteiden stabilointia tai pakkauksia radiofarmaseuttisten lääkkeiden muodostamiseksi. Lisäksi tekniikan taso koskee vain inkluusiokompleksien muodostusta, joissa lääke sopii modifioidun syklodekstriinin kehysten sisälle. Lopulta tekniikan taso ei koske radiofarmaseuttisen pakkauksen haihtuvien komponenttien stabilointia.

Sen vuoksi on edelleen tarvetta kehittää stabilointitekniikkoja radiofarmaseuttisille pakkauksille.

Keksinnön kohteet

Keksinnön yhtenä kohteena on aikaansaada tapa radiofarmaseuttisten valmisteiden haihtuvien ja/tai hapettuvien komponenttien stabiloimiseksi.

Keksinnön eräänä toisena kohteena on aikaansaada tapa radiofarmaseuttisten pakkausten komponenttien stabiloimiseksi.

Keksinnön yhteenveto

Nämä ja muut kohteet, jotka ilmenevät seuraavasta kuvauksesta, toteutetaan keksinnön mukaisesti lisäämällä radiofarmaseuttiseen pakkaukseen stabiloivat määrät syklistä oligosak-

karidia, kuten modifioitua tai modifioimatonta syklodekstriiniä.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Pakkaukset, joita käytetään valmistettaessa radiofarmaseuttisia aineita, jotka sisältävät radioaktiivisia metalleja (esimerkiksi Tc-99m, Re-186 ja Re-188), sisältävät normaalisti ainakin yhtä ligandia, joka voi sitoutua radioaktiiviseen metalliin, pelkistysreagenssia, inerttiä, farmaseutisesti hyväksyttävää väliainetta, ja apuaineita kuten hapetukseestoaineita, stabilointiaineita ja täyteaineita, jotka kaikki yhdistetään ja varastoidaan lyofilisoidussa tilassa. Radiofarmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi pakkauksen valmistusaineet yhdistetään radioaktiivisen valmistusaineen kuten teknetiumin tai reniumin kanssa radioaktiivisen liuoksen muodossa.

Radiofarmaseuttisen pakkauksen komponentit ovat toisinaan haihtuvia tai hapettuvia vaatien siten varastointia jääkaappi- ja ilmatiiviissä olosuhteissa. Haihtumista voi tapahtua lyofilisointiprosessin aikana, tai varastoinnin aikana, johon liittyy seuraava haitallinen tiikuminen varastointiastista, hapettuminen tai adsorptio varastointipulloon tai pullon tulppaan. Hapettumista voi tapahtua vuorovaikutuksessa molekuläärisen hapen, sterilointisäteilytyksen tai pakkauksen muiden komponenttien kanssa.

Erityisesti radiofarmaseuttiset pakkaukset sisältävät normaalisti ainakin yhtä lyofilisoitua ligandia, joka voi sitoutua radioisotooppiin formuloinnin aikana radiofarmaseuttisen liuoksen tuottamiseksi. Nämä ligandit ovat toisinaan hyvin alttiita haihtumiselle ja/tai hapettumiselle.

Ligandeja, joita voidaan käyttää radiofarmaseuttisissa pakkauksissa, ovat mm. fosfiinit, arsiinit, tiolit, tioetterit, isonitriilit, amiinit, ja ligandit, jotka sisältävät näiden

ryhmien yhdistelmiä. Tällaiset ligandit ovat alttiita haihtumiselle ja/tai hapettumiselle, koska ne sisältävät orgaanisia yhdisteitä, jotka ovat yleensä hapelle herkkiä tai joiden lyofilisointi normaalioloissa on mahdotonta, koska ne ovat nesteitä tai voivat sublimoitua kiinteiksi aineiksi. Erityisiä ligandeja, joilla on osoittautunut olevan suhteellisen suuri haihtumis- ja/tai hapettumisvaara, ovat ne ligandit, jotka sisältävät 1 - 4 fosfiiniryhmää/molekyyli.

Erityisiä esimerkkejä ligandeista, jotka voivat olla radiofarmaseuttisen pakkauksen komponentteja, ovat fosfiiniligandit kuten:

tris(3-etoksi-propyyli)fosfiini (TEPP);
 trimetyylifosfiini (PMe_3);
 trietyylifosfiini (PEt_3);
 tris(3-metoksi-3-metyylibutyyli)fosfiini;
 tris(3-metoksi-propyyli)fosfiini (TMPP);
 tris[2-[2-(1,3-dioksanyyli)]]etyylifosfiini;
 tris[2-[2-(1,3-dioksolananyyli)]]etyylifosfiini;
 metyylibis(3-metoksi-propyyli)fosfiini;
 tris(4-metoksibutyyli)fosfiini (TMBP);
 dimetyyli(3-metoksi-propyyli)fosfiini;
 metyylibis[2-[2-(1,3-dioksanyyli)]]etyylifosfiini;
 bis(1,2-dimetyylifosfino)etaani (DMPE);
 1,3-bis(dimetyylifosfino)-2,2-di(metoksimetyyli)propani; tai
 1,2-bis(di((2-etoksi)etyyli)fosfino)etaani.

On keksitty, että sykliset oligosakkaridit toimivat radiofarmaseuttisten pakkausten tehokkaina stabilointiaineina. Eri-tyisesti modifioitujen tai modifioimattomien syklodekstriinien on keksitty aikaansaavan ylivoimaiset stabilointiominaisuudet. Alustavista tutkimuksista uskotaan, että syklisten oligosakkaridien kuten modifioidun tai modifioimattoman syklodekstriinin lisääminen radiofarmaseuttisiin pakkauksiin auttaa estämään pakkauksen komponenttien hapettumista ja estämään yleensä lyofilisoimattomissa olemattomien komponenttien haihtumista. Tällä hetkellä muita stabilointimekanismeja

ei kuitenkaan voida sulkea täysin pois.

Koska modifioiduilla tai modifioimattomilla syklodekstriineillä on hydrofobinen sisäosa, niiden käyttö on erityisen kiinnostavaa radiofarmaseuttisen pakkauksen sisältämien orgaanisten ligandien stabiloinnissa. Modifioitujen tai modifioimattomien syklodekstriinien lisääminen pakkauksen formulaatioon, joka sisältää sellaisia orgaanisia yhdisteitä, vaikuttaa haitallisen hapettumisen ja/tai haihtumisen estäen.

Modifioidun tai modifioimattoman syklodekstriinin on oltava farmaseuttisesti hyväksyttävää, ja se voi olla α -syklodekstriinejä, β -syklodekstriinejä ja/tai γ -syklodekstriinejä. Eri-tyisiä α -syklodekstriinejä, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisissa pakkauksissa, ovat hydroksipropyli- α -syklodekstriini ja hydroksietyyli- α -syklodekstriini.

Erityisiä β -syklodekstriinejä, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisissa pakkauksissa, ovat hydroksipropyli- β -syklodekstriini, karboksimeytyyli- β -syklodekstriini, dihydroksipropyli- β -syklodekstriini, hydroksietyyli- β -syklodekstriini, 2,6-di-O-metyyli- β -syklodekstriini ja sulfatoitu β -syklodekstriini. Edullisesti keksinnön mukaisiin pakkauksiin lisätään hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä.

Erityisiä γ -syklodekstriinejä, joita voidaan käyttää keksinnön mukaisissa pakkauksissa, ovat hydroksipropyli- γ -syklodekstriini, dihydroksipropyli- γ -syklodekstriini, hydroksietyyli- γ -syklodekstriini ja sulfatoitu γ -syklodekstriini.

Syklistä oligosakkaridia pitäisi sisällyttää määrä, joka on sopiva pakkauksen komponenttien hapettumisen ja/tai haihtumisen estämiseen. Edullisesti kun syklinen oligosakkaridi on modifioitua tai modifioimatonta syklodekstriiniä, sitä sisällytetään määrä 10 - 100 mg. Edullisemmin modifioitua tai modifioimatonta syklodekstriiniä sisällytetään määrä 25 - 50 mg.

Modifioidun tai modifioimattoman syklodekstriinin lisäämisen radiofarmaseuttiseen pakkaukseen on keksitty aikaansaavan myös muita etuja. Erityisesti modifioidut tai modifioimattomat syklodekstriinit auttavat pakkauksen muiden komponenttien liuottamista, erityisesti kantaliuosten valmistuksen aikana, jotka valmistetaan ja jaetaan ennen lyofilisointia. Lisäksi modifioidut tai modifioimattomat syklodekstriinit toimivat pakkauksen hyvinä täyteaineina.

Radiofarmaseuttisilla pakkauksilla, joihin syklisiä oligosakkarideja kuten modifioituja tai modifioimattomia syklodekstriinejä on lisätty, on keksitty olevan hyvät stabilointiominaispiirteet, joihin liittyy seuraava parantunut suorituskyky stabiloimattomiin pakkauksiin verrattuna. Erityisesti modifioidun tai modifioimattoman syklodekstriinin läsnäolo pakkauksessa toimii pakkauksen varastointikestävyyttä lisäten.

Testattiin radiokemiallinen puhtaus syklisten oligosakkaridien stabilointivaikutuksen analysoimiseksi radiofarmaseuttisissa pakkauksissa. Erityisesti tutkittiin pakkausta, joka on käyttökelpoinen sydänlihaksen kuvausaineiden valmistukseen ja joka sisältää ensimmäistä ligandia, joka pystyy sitoutumaan radioisotooppiin, ja fosfiiniligandia, joka myös pystyy sitoutumaan radioisotooppiin, ts. tris(3-metoksipropyyli)fosfiinia (TMPP). Modifioituja syklodekstriinejä sisältävien pakkausten radiokemiallista puhtautta verrattiin radiokemialliseen puhtauteen pakkauksilla, joihin ei lisätty syklodekstriiniä. Kaikki testatut pakkaukset valmistettiin ja varastointiin vertailutarkoituksiin samoissa olosuhteissa. Kerätyt tiedot esitetään alla taulukossa 1, josta ilmenee, että syklodekstriinin lisääminen lisää varastointistabiilisuutta yli 100-kertaisesti.

TAULUKKO 1

RADIOKEMIAALLISEN PUHTAUDEN TULOKSET							
PAKKAUS	ALKU	1 VIIKKO		2 VIIKKOA		3 KUUKAUTTA	
		RT	50 °C	RT	50 °C	RT	50 °C
EI CD:TÄ	98,0 %	97,1 %	36,6 %	97,3 %	8,3 %	0 %	0 %
α -CD	92,5 %	92,4 %	91,4 %	90,9 %	89,4 %	90,9 %	-
HP β -CD	92,2 %	95,6 %	95,7 %	95,0 %	95,5 %	94,3 %	94,8 %
γ -CD	92,5 %	93,9 %	89,8 %	92,4 %	90,0 %	95,2 %	-

Taulukossa 1 tutkitut pakkaukset sisälsivät seuraavat komponentit:

20 mg ligandia, joka pystyy sitoutumaan radioisotooppiin

1,5 mg tris(3-metoksiopropyyli)fosfiini (TMPP) -ligandia

1,5 mg natriumkarbonaattia

2,0 mg natriumaskorbaattia

0,24 mg kuparisuolaa

50 mg of α -, HP β -, γ -, tai ei syklodekstriiniä (CD).

Alkutestauksen jälkeen pakkaukset sijoitettiin varastointiin sekä 50 °C:ssa että huoneenlämpötilassa (RT).

Kuten taulukosta 1 voidaan nähdä, kaikki pakkaukset, jopa ne, joissa ei ollut syklodekstriiniä, pysyivät huoneenlämpötilassa stabiileina ainakin 2 viikkoa. Analyyttisten tietojen alustavasta analyysistä uskotaan, että radiokemiallisen puhtauden alenemisen aiheuttaa TMPP:n haihtuminen ja/tai hapettuminen pakkauksissa. Radiokemiallisen puhtauden HPLC-tutkimukset osoittivat, että kaikki kolme syklodekstriiniä vaikuttavat stabiloivan lyofilisoitua pakkausta sekä huoneenlämpötilassa että 50 °C:ssa varastoitaessa. Nämä tiedot viittaavat siihen, että syklodekstriinit vaikuttavat estäen TMPP:n haihtumista ja/tai hapettumista, koska radiokemiallisessa puhtaudessa ei ole olennaista alenemista. Lopuksi taulukosta 1 voidaan nähdä, että derivatisoitu HP β -syklodekstriini tuotti parhaat tulokset.

Seuraavat esimerkit liittyvät yleisiin synteettisiin menetelmiin keksinnön mukaisten lyofilisoitujen pakkausten muodostamiseksi.

Esimerkki 1

Yleinen menettelytapa kylmien pakkausten valmistamiseksi, jakamiseksi ja lyofilisoimiseksi teknetium-99m(III):a sisältävän sydänlihaksenkuvausaineen valmistamiseksi.

Lisää 300 g modifioitua tai modifioimatonta syklodekstriiniä ja 120 g Schiffin emäs-ligandia noin 7 l:aan kaasuista puhdistettua injektiovettä ja sekoita liukenemiseen asti. Lisää ja liuota 12,0 g natriumaskorbaattia, minkä jälkeen lisää ja liuota 9,0 g natriumkarbonaattia. Punnitse seuraavaksi 9,0 g fosfiiniligandia 500 ml:aan argonilla puhdistettua injektiovettä ja ravistele fosfiinin liuottamiseksi. Lisää vesipohjaiseen fosfiiniin argonvirrassa 1,4 g kuparisuolaa ja ravistele täydelliseen liukenemiseen asti. Lisää sitten Cu(I)/-fosfiiniliuosta kantaliuokseen. Kaikkien materiaalien ollessa liuoksessa, säädä tilavuus 12,0 l:ksi, ja steriloi lopullinen liuos seuraavaksi suodattamalla 0,2- μ m suodattimella. Jaa 2,0-ml erät 6 000:ksi kuivaksi, steriiliksi, pyrogeenittömäksi, 6-ml lasiputkilääkepulloksi ja lisää lyofilisointia varten (silikonisoidut) lyofilisointitulpat yläasentoon. Sijoita pullot seuraavaksi lyofilisointilaitteen esijäähdytetyille hyllylle ja lyofilisoi tuotteen kosteustasoon 1 mg vettä. Täytä kammio lopuksi lyofilisoinnin jälkeen takaisin argonkaasulla ja aseta tulpat täysin suljettuun asentoon. Poista pullot ja lisää päälle puristettavat kannet.

Suosittelvat alkulyofilisointiolosuhteet sisältävät:

- a. Pakasta tuotepullot hyllyllä lämpötilaan $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ tai alle.
- b. Kytke tyhjö kun tuotteen lämpötila on $< -35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja kondensoijan lämpötila on $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ tai alle.
- c. Sen jälkeen kun kammion paine saavuttaa 60 μ (microns) tai alle, lämmitä hylly $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen.
- d. Ylläpidä hyllylämpötilaa $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa kunnes tuotelämpöparit saavuttavat $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ tai yli. Kohota sen jälkeen hyllyn lämpötilaa nopeudella $6\text{ }^{\circ}\text{C/tunti}$, kunnes tuote saavuttaa lämpötilan noin $+35\text{ }^{\circ}\text{C}$ vähintään 6 tunniksi.

Esimerkki 2

Yleinen menettelytapa lyofilisoidun kylmän pakkauksen leimaamiseksi ja QC:tä varten teknetium-99m(III):a sisältävän sydänlihaksenkuvausaineen valmistamiseksi.

Teknetium-99m-kompleksin valmistamiseksi, lisää 2 ml natriumperteknetaatti Tc-99m-injektiota pakastekuivattuun pakkaukseen ja sekoita pullon sisältöä pyörteittäen muutaman sekunnin ajan. Välittömästi uudelleenkonstituoinnin jälkeen, sijoita pullot pystysuoraan kiehuvaan vesihauteeseen 15 minutiksi. Keittämisen jälkeen, anna pullojen jäähtyä huoneenlämpötilaan, jolloin saadaan tulokseksi käyttövalmista teknetium-99m-kompleksia. Radiokemiallinen puhtaus määritetään HPLC:llä PRP-1-kolonnilla (250 X 4,1 mm, 10 μ m) käyttämällä liikkuvana faasina asetonitriili:KH₂PO₄-gradienttia nopeudella 2,0 ml/min. Tyypillisiä radiokemiallisia puhtauksia ovat 92 - 96 %.

Edellä on kuvaus keksinnön määrätyistä edullisista suoritusmuotoista, mutta sitä ei ole tarkoitettu keksintöä millään lailla rajoittavaksi. Paremminkin keksinnön suoja-alan puitteissa voidaan yksityiskohdissa tehdä useita modifikaatioita, variaatioita ja muutoksia.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä radiofarmaseuttisen pakkauksen komponenttien stabiloimiseksi, **tunnettu** siitä,
- 5
että mainittuun pakkaukseen sisällytetään vähintään yhtä ligandia, joka pystyy sitoutumaan radioisotooppiin radiofarmaseuttisen liuoksen formuloinnin aikana, mainitun ligandin ollessa valittu joukosta, johon kuuluvat fosfiinit, arsiinit, tiolit, tioetterit sekä isonitriilit
- 10
ja että mainittuun pakkaukseen sisällytetään syklistä oligosakkaridia määrä, joka on sopiva mainittujen komponenttien hapettumisen ja/tai haihtumisen estämiseen.
- 15 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu ligandi on fosfiiniligandia, jossa on 1 - 4 fosfiiniryhmää/molekyylillä.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu ligandi on fosfiiniligandia, joka on tris(3-etoksipropyyli)fosfiinia (TEPP);
- 20 trimetyylifosfiinia (PMe_3); trietyylifosfiinia (PEt_3); tris(3-metoksi-3-metyylibutyyli)fosfiinia; tris(3-metoksipropyyli)fosfiinia (TMPP); tris[2-(2-(1,3-dioksanyyli))]etyylifosfiinia; tris[2-[2-(1,3-dioksolanyyli))]etyylifosfiinia; metyylibis(3-metoksipropyyli)fosfiinia; tris(4-metoksibutyyli)fosfiinia (TMBP); dimetyyli(3-metoksipropyyli)fosfiinia; metyylibis[2-[2-(1,3-diok-
- 25 sanyyli))]etyylifosfiinia; bis(1,2-dimetyylifosfino)etaania (DMPE); 1,3-bis(dimetyylifosfino)-2,2-di(metoksimetyyli)propaania; tai 1,2-bis(di((2-etoksi)etyyli)fosfino)etaania.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu
- 30 fosfiiniligandi on bis(1,2-dimetyylifosfino)etaania (DMPE); 1,3-bis(dimetyyli-

fosfino)-2,2-di(metoksimetyyli)propania; tai 1,2-bis(di((2-etoksi)etyyli)fosfino)etaania.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu
5 fosfiiniligandi on tris(3-metoksipropyyli)fosfiinia (TMPP).

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu
syklinen oligosakkaridi on modifioitua tai modifioimatonta syklodekstriiniä.

10 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu
modifioitu tai modifioimaton syklodekstriini on α -syklodekstriiniä, β -syklo-
dekstriiniä tai γ -syklodekstriiniä.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu
15 modifioitu tai modifioimaton syklodekstriini on α -syklodekstriiniä, joka on
hydroksipropyyli- α -syklodekstriiniä tai hydroksietyyli- α -syklodekstriiniä.

9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu
20 modifioitu tai modifioimaton syklodekstriini on β -syklodekstriiniä, joka on
hydroksipropyyli- β -syklodekstriiniä, karboksimeetyyli- β -syklodekstriiniä, dihyd-
roksipropyyli- β -syklodekstriiniä, hydroksietyyli- β -syklodekstriiniä, 2,6-di-O-
metyyli- β -syklodekstriiniä tai sulfatoitua β -syklodekstriiniä.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että
25 mainittu β -syklodekstriini on hydroksipropyyli- β -syklodekstriiniä.

11. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että
mainittu modifioitu tai modifioimaton syklodekstriini on γ -syklodekstriiniä,
joka on hydroksipropyyli- γ -syklodekstriiniä, dihydroksipropyyli- γ -
30 syklodekstriiniä, hydroksietyyli- γ -syklodekstriiniä tai sulfatoitua γ -
syklodekstriiniä.

12. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittua modifioitua tai modifioimatonta syklodekstriiniä sisältyy mainittuun pakkaukseen määrä 10 - 100 mg.

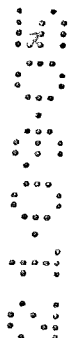
5 13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittua modifioitua tai modifioimatonta syklodekstriiniä sisältyy mainittuun pakkaukseen määrä 25 - 50 mg.

10 14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu radioisotooppi on teknetiumia tai reniumia.

15 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että mainittu radioisotooppi on teknetium-99m:ää, renium-186:ta tai renium-188:aa.

15

20





Missing part