



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111050751 A

(43)申请公布日 2020.04.21

(21)申请号 201880057340.4

A.阿加瓦尔 D.维尔

(22)申请日 2018.11.22

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(30)优先权数据

201711042108 2017.11.23 IN

11105

代理人 曹立莉 许斐斐

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.03.04

(51)Int.Cl.

A61K 9/00(2006.01)

G07C 201/08(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/059209 2018.11.22

A61K 47/12(2006.01)

A61K 51/15(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/102388 EN 2019.05.31

(71)申请人 朱比兰特通用有限公司(原朱比兰

特生命科学有限公司分部)

地址 印度北方邦

(72)发明人 U.M.普拉萨德 H.苏希 R.哈西嘉

D.库马尔 K.S.梅塔 V.R.凯凯

权利要求书2页 说明书12页

(54)发明名称

包含替曲膦和其药学上可接受的盐的药物组合物

(57)摘要

本发明涉及替曲膦或其药学上可接受的盐的稳定的放射性药物组合物。本发明还涉及一种冻干的非放射性试剂盒,该试剂盒在用^{99m}Tc-高锝酸盐溶液重构后,可得到稳定的^{99m}Tc-替曲膦放射性药物组合物。本发明还提供了制备所述放射性药物组合物的方法及其在诊断成像操作中的用途。该组合物提供所需的技术特性,例如稳定性,高放射化学纯度(RCP)和所需的生物分布。

1. 一种非放射性药物组合物,其包含:
 - i) 替曲膦或其药学上可接受的盐;
 - ii) 至少一种或多种选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸的辐射防护剂;其中所述组合物不含抗坏血酸盐或抗坏血酸。
2. 一种非放射性药物组合物,其包含:
 - i) 替曲膦或其药学上可接受的盐;
 - ii) 至少一种或多种选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸的辐射防护剂;其中所述组合物不含抗坏血酸盐或抗坏血酸和抗微生物防腐剂。
3. 放射性药物组合物,其包含:
 - i) ^{99m}Tc 高锝酸盐;
 - ii) 替曲膦或其药学上可接受的盐;
 - iii) 至少一种或多种选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸的辐射防护剂;其中所述组合物不含抗坏血酸盐或抗坏血酸。
4. 放射性药物组合物,其包含:
 - i) ^{99m}Tc 高锝酸盐;
 - ii) 替曲膦或其药学上可接受的盐;
 - iii) 至少一种或多种选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸的辐射防护剂;其中所述组合物不含抗坏血酸盐或抗坏血酸和抗微生物防腐剂。
5. 放射性药物组合物,其包含:
 - i) ^{99m}Tc 高锝酸盐;
 - ii) 替曲膦或其药学上可接受的盐;
 - iii) 龙胆酸;其中,替曲膦与龙胆酸的摩尔比为0.01:1.0至1.0:1.0。
6. 放射性药物组合物,其包含:
 - i) ^{99m}Tc 高锝酸盐;
 - ii) 替曲膦或其药学上可接受的盐;
 - iii) 至少一种或多种选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸的辐射防护剂;其中,所述组合物在2-30°C的温度下储存12小时后具有至少90%的放射化学纯度。
7. 放射性药物组合物,其包含:
 - i) ^{99m}Tc 高锝酸盐;
 - ii) 替曲膦或其药学上可接受的盐;
 - iii) 至少一种或多种选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸的辐射防护剂;其中所述组合物在2-30°C的温度下储存6个月后,在12小时内具有至少90%的放射化学纯度。
8. 根据权利要求1-2的非放射性药物组合物,其包含替曲膦或其药学上可接受的盐,其

中所述组合物在2-30°C下储存至少3个月后保留总替曲膦的至少95%w/w。

9. 根据权利要求1-2所述的非放射性组合物,其中所述组合物在小瓶顶部空间中包含的氧含量小于5%。

10. 根据前述权利要求中任一项的放射性药物组合物,其放射性为1mCi至2400mCi。

11. 一种用于诊断成像的冻干组合物的制备方法,包括以下步骤:

(a) 制备包含替曲膦或药学上可接受的盐的溶液;

(b) 加入至少一种或多种选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸或其药学上可接受的盐和/或其组合的辐射防护剂;

(c) 加入至少一种或多种还原剂,例如二水合氯化亚锡、酒石酸亚锡、磷酸亚锡、柠檬酸亚锡或其药学上可接受的盐;

(d) 添加至少一种或多种转移螯合剂,其选自葡萄糖酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、葡庚糖酸、苯甲酸、苯酚或磷酸或其药学上可接受的盐及其组合;

(e) 冻干所述溶液。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其提供在适合于对患者安全施用的合适临床等级容器中,所述容器选自小瓶、注射器、安瓿、预填充注射器。

13. 一种制备多单位患者剂量的替曲膦的放射性药物组合物的方法,该方法包括:用^{99m}Tc-高锝酸盐无菌溶液或先用生物相容性载体然后再用^{99m}Tc-高锝酸盐的无菌溶液重构冻干组合物以获得所需的^{99m}Tc-替曲膦放射性药物,然后将其放回临床级容器中,以便在需要时获得所需的剂量,该冻干组合物包含:a) 替曲膦或其药学上可接受的盐,b) 辐射防护剂,其选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸和邻氨基苯甲酸;其中所述组合物不含抗坏血酸盐或抗坏血酸和抗菌防腐剂。

14. 一种制备多单位患者剂量的替曲膦的放射性药物组合物的方法,该方法包括:用^{99m}Tc-高锝酸盐无菌溶液或先用生物相容性载体然后再用^{99m}Tc-高锝酸盐的无菌溶液重构冻干组合物以获得所需的^{99m}Tc-替曲膦放射性药物,然后将其放回临床级容器中,以便在需要时获得所需的剂量,该冻干组合物包含:a) 替曲膦或其药学上可接受的盐,b) 辐射防护剂,其选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸和邻氨基苯甲酸;其中所述组合物不含抗坏血酸盐或抗坏血酸和抗菌防腐剂且替曲膦与龙胆酸的比例为0.01:1.0至1.0:1.0。

15. 根据权利要求1-10和12所述的药物组合物,其用于患者的诊断用途。

包含替曲膦和其药学上可接受的盐的药物组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及替曲膦或其药学上可接受的盐的稳定的放射性药物组合物。本发明还涉及一种冻干的非放射性试剂盒,该试剂盒在用^{99m}Tc-高锝酸盐溶液重构后,可得到稳定的^{99m}Tc-替曲膦放射性药物组合物。本发明还提供了制备所述放射性药物组合物的方法及其用于诊断目的的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 基于锝-99m(^{99m}Tc)的放射性药物被用于诊断核医学,以进行体内成像。^{99m}Tc替曲膦注射液可用于心肌灌注成像,以描绘出已知或疑似冠心病患者的可逆性心肌缺血或心肌梗塞区域。制剂还用于评估左心室功能。

[0004] 替曲膦在化学上被称为6,9-双(2-乙氧基乙基)-3,12-二氧杂-6,9-二磷-正十四烷(图1)。加入高锝酸钠^{99m}Tc溶液,替曲膦与^{99m}Tc形成亲脂性阳离子络合物。(图2)。

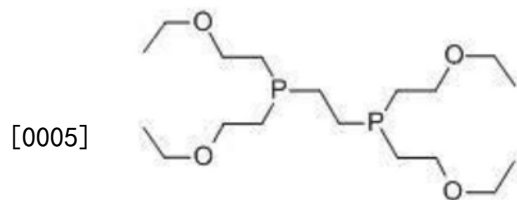


图 1. 替曲膦

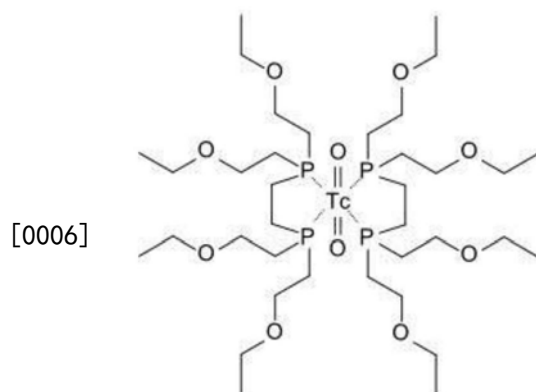


图 2

[0007] 替曲膦目前由GE Healthcare以冻干试剂盒的形式作为30ml Myoview®在美国销售。该试剂盒包含一包五个多剂量小瓶。每个小瓶均包含无菌的,无热原的冻干混合物,该混合物包括替曲膦、二水合氯化亚锡、磺基水杨酸二钠、D-葡萄糖酸钠、碳酸氢钠和抗坏血酸。该制剂用于检测可逆性心肌缺血和心肌梗塞。商业制剂含有抗坏血酸作为唯一的辐射防护剂。

[0008] 转让给Amersham的美国专利5045302涉及作为产品的替曲膦。其公开了配体与锝-99m的阳离子配合物,可用于人体成像,尤其是心肌成像。

[0009] 转让给GE Healthcare的美国专利7052672涉及基于锝(^{99m}Tc)的放射性药物组合物,其具有由抗坏血酸、对氨基苯甲酸或龙胆酸组成的辐射防护剂以及基于对羟基苯甲酸

酯类抗菌防腐剂。防腐剂的使用是本发明的基本特征,需要防腐剂来抑制微生物的生长并获得可在环境或室温下储存的稳定的组合物。

[0010] 转让给GE Healthcare的美国专利公开号US 2011/0008252公开了具有抗坏血酸或抗坏血酸盐作为辐射防护剂的替曲膦的放射性药物组合物,而没有使用抗微生物防腐剂。抗坏血酸的使用是本发明的基本特征。

[0011] 转让给GE Healthcare的美国专利9549999与抗坏血酸或其盐一起公开,其中替曲膦和抗坏血酸的比例在0.2:1.0至1.0:1.0的范围内。专利出版物中公开的制剂在2-8°C下稳定。

[0012] 替曲膦的市售制剂包含抗坏血酸作为辐射防护剂,这对其稳定性很重要。包含其他辐射防护剂的组合物需要使用防腐剂。然而,由于已知抗坏血酸是不稳定的化合物,特别是在溶液形式和暴露于紫外线下时,抗坏血酸作为辐射防护剂的使用面临许多挑战。

[0013] 本领域中对具有期望的技术特征,例如稳定性、高放射化学纯度(RCP)、期望的生物分布并且其中制造过程是简单且可重复的过程的替曲膦的放射性药物组合物是有需求的。冻干的组合物和重构的放射性药物组合物应具有延长的保存期限。

[0014] 本发明人惊奇地发现,排除抗坏血酸和抗微生物防腐剂提供了所需的制剂特性,例如稳定性,具有所需生物分布的放射化学纯度,其可与市售的替曲膦组合物Myoview[®] 30mL相媲美。

[0015] 本发明人已经开发了具有期望的技术属性例如稳定性、高放射化学纯度和期望的生物分布的改进的替曲膦组合物。

[0016] 此外,用于制备替曲膦冻干试剂盒的方法是简单、可重复的、并且适合工业生产和诊断用途。

[0017] 发明概述

[0018] 本发明涉及一种替曲膦或其药学上可接受的盐的稳定的药物组合物。本发明还涉及冻干的非放射性试剂盒,其用^{99m}Tc-高锝酸盐溶液重构后,得到稳定的^{99m}Tc-替曲膦放射性药物组合物。它还提供了制备所述放射性药物组合物的方法及其用于诊断目的的用途。该组合物提供了所需的技术特征,例如室温下的稳定性,高放射化学纯度(RCP)和所需的生物分布。本发明的组合物通过简单且可再现的方法制备,适合工业生产。

[0019] 发明详述

[0020] 如本文所用,术语“替曲膦”不仅包括替曲膦本身,还包括其药学上可接受的盐,例如替曲膦二磺基水杨酸盐,替曲膦磺基水杨酸盐,替曲膦氢溴酸盐和替曲膦盐酸盐。

[0021] 如本文所用,如在药物组合物中的术语“组合物”旨在涵盖诊断产品,所述诊断产品包含替曲膦或其药学上可接受的盐和其他惰性成分(药学上可接受的赋形剂)。这样的药物组合物是“制剂”和“剂型”的同义词。

[0022] 如本文所用,术语“冻干试剂盒”旨在包括包含冷冻干燥的组合物中的试剂盒,该组合物包含替曲膦或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0023] 如本文所用,在药物组合物中的术语“非放射性组合物”旨在涵盖包含替曲膦或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂的冻干组合物。

[0024] 如本文所用,在药物组合物中的术语“放射性药物组合物”旨在涵盖包含^{99m}Tc-高锝酸盐溶液、替曲膦或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的组合

物。

[0025] 如本文所用,术语“赋形剂”是指无活性的组分,即不具有诊断功能的组分,例如生物相容性还原剂、转移螯合剂(transchelator)、pH调节剂、填充剂、辐射防护剂等。用于制备药物组合物的赋形剂通常是安全的,无毒的并且对于人类药物用途是可接受的。涉及的赋形剂包括一种或多种这样的赋形剂。具有相同功能的赋形剂的组合也可以用于获得所需的组合物特性。

[0026] 如本文所用,术语“还原剂”是指能够将锝从高氧化态(例如Tc(VII))还原到较低的氧化态的化合物。根据本发明的合适的还原剂包括但不限于连二亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、甲脒亚磺酸、锡、铁(II)或铜(I)、硼氢化钠。生物相容性还原剂优选包含锡(II)形式的亚锡离子、金属锡或其合金,以及锡(II)的盐,例如二水合氯化亚锡、酒石酸亚锡、磷酸亚锡、柠檬酸亚锡等。

[0027] 如本文所用,术语“转移螯合剂”也称为转移配体或中间配体,该化合物与锝快速反应形成弱配合物,然后被配体从该配合物中置换出来从而确保降低由于高锝酸盐与锝络合物的竞争而迅速还原形成还原水解锝(RHT)的风险。合适的螯合剂是具有生物相容性阳离子的有机酸的盐,特别是pKa在3至7范围内的“弱有机酸”。合适的此类弱有机酸包括但不限于葡糖酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、葡庚糖酸、苯甲酸、酚类或膦酸。合适的盐是乙酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、葡庚糖酸盐、苯甲酸盐、酚盐或膦酸盐。可以组合使用两种或更多种转移螯合剂以获得所需的结果。

[0028] 如本文所用,术语“pH调节剂”是指能够将放射性药物组合物的pH维持在对人类施用的可接受的限度内的化合物或化合物的混合物。优选地,放射性药物组合物的pH为约4.0至约10。适用于本发明的pH调节剂包括但不限于药学上可接受的缓冲剂,例如三(羟甲基)甲基甘氨酸、磷酸盐或TRIS[三(羟基甲基)氨基甲烷];药学上可接受的碱,例如碳酸氢钠、碳酸钠或它们的混合物。

[0029] 如本文所用,术语“填充剂(filler)”是指在冻干试剂盒或放射性药物组合物的生产过程中使材料易于处理的膨胀剂(bulking agent)。

[0030] 如本文所用,术语“辐射防护剂”是指通过捕获高反应性自由基物质(例如由水的放射分解产生的含氧自由基)来防止降解反应(例如氧化还原反应)的化合物。本发明的辐射防护剂包括但不限于对氨基苯甲酸、龙胆酸、马来酸、邻氨基苯甲酸或其药学上可接受的盐及其组合。

[0031] 如本文所用,术语“约”是指指示值的±约20%,如“约10%”是指约8至12%。

[0032] 如本文所用,“生物相容性载体”是指放射性药物悬浮或溶解于其中从而使得该组合物在生理上可耐受的液体。生物相容性载体可以是可注射的载体液体,例如无菌,无热原的注射用水;水溶液,例如盐水(等渗的);糖(例如蔗糖或葡萄糖),糖醇(例如甘露醇或山梨糖醇),二醇(例如甘油)或其他非离子多元醇材料(例如聚乙二醇,丙二醇等)。生物相容性载体还可包含生物相容性有机溶剂,例如乙醇。优选地,生物相容性载体是无热原注射用水或等渗盐水。

[0033] 如本文所用,术语“放射化学纯度”是指样品中总放射活性的比例,其以所需的放射标记产物存在。放射化学纯度可以以居里、毫居里、贝克勒尔(Becquerels)来测量。

[0034] 如本文所用,术语“HPLC”是指用于使用美国药典方法测量样品中各种成分的含量

的高效液相色谱法。

[0035] 如本文所用,术语“GC”是指用于使用美国药典方法测量样品中各种成分的含量的气相色谱法。

[0036] 如本文所用,术语“TGA”是指用于使用美国药典方法测量样品中各种组分的含量的热重分析。

[0037] 一方面,本发明提供了稳定的放射性药物组合物,其包含替曲膦或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中所述组合物不含抗坏血酸盐或抗坏血酸作为辐射防护剂。

[0038] 本发明的另一方面提供了一种稳定的放射性药物组合物,其包含替曲膦或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂,条件是所述辐射防护剂不是抗坏血酸。根据本发明的辐射防护剂选自龙胆酸、对氨基苯甲酸、马来酸、邻氨基苯甲酸或其药学上可接受的盐及其组合,其中所述组合物不含抗微生物防腐剂。

[0039] 本发明的另一方面提供了一种冻干的非放射性试剂盒,其用^{99m}Tc-高锝酸盐溶液重构后得到稳定的^{99m}Tc-替曲膦放射性药物组合物,其包含(i)替曲膦或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂和(ii)含有^{99m}Tc-高锝酸盐的小瓶。

[0040] 根据该方面的一个实施方案,试剂盒是单位剂量或多剂量。在一个方面,该非放射性试剂盒包含(i)第一容器,该第一容器包含替曲膦或药学上可接受的盐,还原剂,转移螯合剂,选自龙胆酸、对氨基苯甲酸、苯甲酸、马来酸、邻氨基苯甲酸的辐射保护剂,任选除了对羟基苯甲酸酯以外的防腐剂;(ii)第二容器,包含缓冲液,pH调节剂,螯合剂,稀释剂,填充剂,溶剂或其他药学上可接受的赋形剂。

[0041] 根据上述方面的一个实施方案,其中药学上可接受的赋形剂选自生物相容性还原剂,转移螯合剂,pH调节剂,填充剂,和辐射防护剂,其选自龙胆酸、对氨基苯甲酸、马来酸、邻氨基苯甲酸或其药学上可接受的盐或其组合。

[0042] 根据本发明的一个方面,所述非放射性组合物包含替曲膦或其药学上可接受的盐;选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸的辐射防护剂;选自葡萄糖酸,乙酸,柠檬酸,酒石酸,葡庚糖酸,苯甲酸,苯酚或磷酸或其药学上可接受的盐及其组合的转移螯合剂;其中所述组合物不含抗坏血酸和抗微生物防腐剂。

[0043] 根据本发明的另一个方面,所述放射性药物组合物包含(a)替曲膦的^{99m}Tc复合物;和(b)替曲膦或其药学上可接受的盐,选自磺基水杨酸盐、二磺基水杨酸盐;(c)至少一种或多种选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸或其药学上可接受的盐或其组合的辐射防护剂;(d)至少一种或多种选自葡萄糖酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、葡庚糖酸、苯甲酸、苯酚或磷酸或其药学上可接受的盐及其组合的转移螯合剂;(e)还原剂,例如二水合氯化亚锡、酒石酸亚锡、磷酸亚锡、柠檬酸亚锡;其中所述组合物不含抗坏血酸和抗微生物防腐剂。

[0044] 在本发明的另一方面,一种用于诊断成像的冻干组合物的生产方法,包括以下步骤:

[0045] (a) 制备替曲膦或药学上可接受的盐的水溶液;

[0046] (b) 加入至少一种或多种选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸或其药学上可接受的盐的辐射防护剂;

[0047] (c) 加入至少一种或多种还原剂,例如二水合氯化亚锡、酒石酸亚锡、磷酸亚锡、柠

柠檬酸亚锡或其药学上可接受的盐；

[0048] (d) 加入至少一种或多种选自葡萄糖酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、葡庚糖酸、苯甲酸、苯酚或磷酸或其药学上可接受的盐的转移螯合剂；

[0049] (e) 冻干所述溶液。

[0050] 在本发明的一方面，所述放射性药物组合物包含替曲膦的^{99m}Tc络合物；替曲膦或其药学上可接受的盐，选自磺基水杨酸酯，二磺基水杨酸酯，氢溴酸盐，盐酸盐；辐射防护剂，其选自龙胆酸、马来酸、对氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸或其药学上可接受的盐及其组合；其中所述组合物不含抗坏血酸盐或抗坏血酸；转移螯合剂，其选自葡萄糖酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、葡庚糖酸、苯甲酸、苯酚或磷酸或其药学上可接受的盐；其中所述组合物在2-30℃的温度下储存12小时后具有至少90%的放射化学纯度。

[0051] 本发明的又一方面提供了一种制备多单位患者剂量的替曲膦放射性药物组合物的方法，该方法包括：用^{99m}Tc-高锝酸盐的无菌溶液或先用生物相容性载体然后再用^{99m}Tc-高锝酸盐的无菌溶液重构冻干的组合物，以获得所需的^{99m}Tc-替曲膦放射性药物，然后将其放回临床级容器中，以便在需要时获得所需的剂量。

[0052] 在本发明的另一方面，提供了一种稳定的放射性药物组合物在存在或不存在心肌梗塞的可逆心肌缺血区域的闪烁描绘中的用途和在评估心室功能中的用途，所述放射性药物组合物包含替曲膦或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0053] 在一个实施方案中，提供一种稳定的非放射性药物组合物，其包含替曲膦或其药学上可接受的盐和作为辐射防护剂的龙胆酸，其特征在于，所述组合物在2-30℃的温度下保存至少三个月、优选五个月、更优选六个月后保留总替曲膦的至少95%w/w。

[0054] 在一个实施方案中，放射性药物组合物包含(i) 替曲膦的^{99m}Tc络合物；(ii) 替曲膦二磺基水杨酸盐(iii) 作为辐射防护剂的龙胆酸；其中，替曲膦与龙胆酸的摩尔比为0.01:1.0至1.0:1.0。

[0055] 在一个实施方案中，提供一种稳定的非放射性药物组合物，其包含替曲膦、龙胆酸，其中替曲膦与龙胆酸的摩尔比为0.01:1.0至1.0:1.0，其特征在于，所述组合物在2-30℃的温度下储存至少六个月后保留至少总替曲膦的95%w/w。

[0056] 在另一方面，本发明提供了用^{99m}Tc-高锝酸盐重构后的替曲膦组合物，其在2-30℃的温度下储存12小时后具有至少90%的放射化学纯度。

[0057] 在另一方面，本发明提供了用^{99m}Tc-高锝酸盐重构后的替曲膦组合物，其在2-30℃的温度下储存六个月后在12小时后具有至少90%的放射化学纯度。

[0058] 在一个实施方案中，提供一种稳定的非放射活性的组合物，其包含替曲膦或其药学上可接受的盐和龙胆酸，其中所述组合物在室温下稳定至少六个月。

[0059] 在一个实施方案中，稳定的冻干的替曲膦组合物包含水分含量小于10%的替曲膦或其药学上可接受的盐。

[0060] 根据本发明的又一个实施方案，提供了适合于安全施用于患者的合适的临床级容器或小瓶或预填充的注射器或安瓿。

[0061] 在本发明的另一个实施方案中，所述稳定的非放射性组合物包含替曲膦或其药学上可接受的盐，其中所述组合物包含一种或多种还原剂。诸如亚锡的还原剂易于氧化或水解，因此，包含此类试剂的组合物也易于氧化。

[0062] 在本发明的一个实施方案中,在使用惰性气体的受控环境中制备组合物。最终的冻干组合物是在这样的受控气氛下制备的:在冻干的小瓶顶部空间中包含少于5%的氧含量。在组合物中保持适当水平的亚锡对于将锝还原至较低的氧化态很重要,而这是与替曲膦络合所必需的。

[0063] 在另一个实施方案中,本发明提供了稳定的药物组合物,其在小瓶顶部空间中包含少于5%的氧含量。

[0064] 合适的小瓶中组合物上方的顶部空间气体是惰性气体。术语“惰性气体”是指将用于向组合物提供“惰性气氛”的气体。这种气体不会与有机化合物发生化学反应,因此可与多种合成化合物相容,即使与气体接触仍可长时间储存数小时或甚至数周。合适的气体包括但不限于氦气、氖气、氩气、氮气、二氧化碳或其组合。

[0065] 组合物的每个小瓶中包括约0.1mg至约50mg的替曲膦或其药学上可接受的盐。

[0066] 在又一个实施方案中,本发明涉及稳定的非放射性组合物,其包含替曲膦或其药学上可接受的盐,其中所述放射性药物组合物中的还原剂的量比^{99m}Tc化合物摩尔过量。优选地,用于本发明的还原剂为约0.01%至约15% (w/w)。

[0067] 本发明的另一个实施方案包括一种稳定的非放射性组合物,该组合物包含替曲膦或其药学上可接受的盐和药学上可接受的转移螯合剂。具有相同功能的转移螯合剂的组合也可用于获得所需的制剂特性。

[0068] 在另一个实施方案中,本发明包括稳定的非放射性组合物,其包含替曲膦或其药学上可接受的盐,其中所述组合物包含一种或多种药学上可接受的pH调节剂,例如三(羟甲基)甲基甘氨酸、磷酸盐或TRIS[三(羟甲基)氨基甲烷];药学上可接受的碱,例如碳酸氢钠,碳酸钠或它们的混合物。

[0069] 在另一个实施方案中,本发明包括稳定的非放射性组合物,其包含替曲膦或其药学上可接受的盐,其中pH为约4.0至10.0。

[0070] 包含替曲膦或其药学上可接受的盐的稳定的放射性药物组合物以适合于患者安全给药的合适的临床等级容器(例如小瓶)或预填充注射器的形式提供。预填充的注射器可以可选地设置有注射器护罩,以保护操作者免受放射性剂量的伤害。

[0071] 包含替曲膦或其药学上可接受的盐的稳定的放射性药物组合物与临床级容器封闭系统相容。

[0072] 本发明提供了用于制备稳定的^{99m}Tc放射性药物组合物的非放射性试剂盒。该试剂盒包括含有必要反应物的常规非放射性冻干小瓶,并且意图用来自^{99m}Tc的供应源中的^{99m}Tc-高锝酸盐(TcO₄⁻)重构,得到所需的无菌^{99m}Tc放射性药物组合物。根据本发明的组合物包含1mCi至2400mCi的放射性。

[0073] 在一个单独的实施方案中,本发明涉及用于制备稳定的^{99m}Tc放射性药物组合物的非放射性试剂盒,其中,该试剂盒包括:(i)含有替曲膦、还原剂和转移螯合剂的非放射性冻干小瓶;缓冲剂,辐射防护剂;(ii)含有^{99m}Tc高锝酸盐(TcO₄⁻)的小瓶。

[0074] 在又一个独立的实施方案中,本发明涉及一种包含替曲膦或其药学上可接受的盐的稳定的放射性药物组合物在存在或不存在心肌梗塞的可逆心肌缺血区域的闪烁描绘中的用途和在评估心室功能中的用途。根据本发明的组合物也可以用于其他器官的诊断。

[0075] 已经参考某些优选实施例对本发明进行了描述,通过考虑说明书,其他实施例对

于本领域技术人员将变得显而易见。通过参考以下实施例来进一步限定本发明,所述实施例详细描述了制备包含替曲膦的放射性药物组合物的方法。对于本领域技术人员显而易见的是,可以在不脱离本发明范围的情况下对材料和方法进行许多修改。提出以下实施例以举例说明本发明,而不限制本发明的范围。

实施例

[0076] 下列实施例旨在进一步说明本发明的某些优选实施方案,而不是限制性的。

[0077] 实施例1:表1中给出了包含替曲膦的每瓶冻干组合物

[0078] 表1

成分	量(% w/w)			
	实施例 A	实施例 B	实施例 C	实施例 D
替曲膦二磺基水杨酸盐	13.00-15.00	13.14-14.53	14.72	14.19
[0079] 二水合氯化亚锡	0.37-0.5	0.37-0.46	0.44	0.43
D-葡萄糖酸钠	12.00-16.00	12.65-15.47	14.97	14.43
碳酸氢钠	50.00 - 62.00	50.59-61.84	54.89	52.91
龙胆酸*	15.00-17.00	13.54-15.00	14.97	18.03

[0080] *也可以使用对氨基苯甲酸、马来酸、邻氨基苯甲酸

[0081] 流程:

[0082] 将注射用水(WFI)总体积的大约90%添加到制备容器中。WFI是脱氧的。溶解替曲膦,选自二水合氯化亚锡的还原剂、选自D-葡萄糖酸钠的转移螯合剂,选自龙胆酸、对氨基苯甲酸、马来酸、邻氨基苯甲酸及其组合的辐射防护剂和碳酸氢钠。将获得的溶液脱氧,并将最终体积和本体溶液脱氧。将溶液无菌过滤。将小瓶部分塞住,然后冻干。

[0083] 实施例2:放射性标记流程

[0084] 将测试瓶放置在合适的铅罐中,并在温和的氮气气氛下存储。将无菌排气针穿过橡胶隔片插入。将用约15.0mL氯化钠注射液稀释的多达2.4Ci的^{99m}Tc生成器洗脱液注入小瓶中。从小瓶中取出注射器之前,从溶液上方抽出2mL气体,然后取下排气针。将小瓶的内容物轻轻混合以确保粉末完全溶解,然后在室温下温育15分钟。在30分钟和12小时检查RCP。重构的产品在2-8°C的温度下保存12小时。

[0085] 实施例3:上行纸色谱法(ascending paper chromatography)分析放射化学纯度

[0086] 使用两种色谱系统测量了重构的测试制剂和市售制剂的RCP(30mL)

[0087] 系统1:固定相:ITLC-SA(1x10cm条形);流动相:丙酮和二氯甲烷(65:35)]

[0088] 系统2:固定相:ITLC-SG(2x20cm条形);流动相:丙酮和二氯甲烷(65:35))

[0089] 方法:为了确定游离锝的量,在未加热的1×10厘米浸有硅胶条的玻璃纤维纸的底部约1.0厘米处,注入10至20μL的体积的注射液(ITLC-SA/ITLC-SG)。通过使用由丙酮和二氯甲烷(65:35)的混合物组成的溶剂系统,通过上行色谱法立即得到色谱图。将色谱空气干

燥。通过用Bioscan扫描来确定色谱的放射性分布。锝^{99m}Tc替曲膦的斑点的比移(RF)值为约0.5,其中比移值的定义为组分位置与总溶剂前沿移动距离的比值。基于%ROI(关注区域)的RCP记录在Bioscan报告中。表2示出了测试制剂实施例A和B的结果:

[0090] 表2

测试制剂	^{99m} Tc 替曲膦(%)的放射化学纯度		
	加入的活性	30 分钟	12 小时
实施例 A	1.0 Ci	97.45	94.63
	257 mCi	98.49	98.43
实施例 B	2.21 Ci	100	95.4
	2.01 Ci	99.64	95.35
Myoview [®] (30 mL)	1.86 Ci	97.12	92.96

[0092] 将实施例C的测试组合物的放射化学纯度与在2-8°C的温度下储存六个月的市售Myoview(30mL)进行比较。结果示于表3。

[0093] 表3

组合物	储存于 2-8°C	
	标记后时间	放射化学纯度 (%)
Myoview	1 小时	90.3
	12 小时	87.2
实施例 C (6 个月)	1 小时	99.0
	12 小时	95.5

[0097] 从上述结果显而易见,与市售的(30mL)组合物相比,本发明的组合物提供了优异的放射化学纯度。

[0098] 实施例5:动物的生物分布数据

[0099] 在实施例A的锝-99m标记后确定生物分布。将溶液的等分试样静脉内注射到大鼠的尾静脉中。在注射后10分钟、1小时、2小时和4小时确定%注射剂量(ID)/器官。

[0100] 表4显示了测试制剂(实施例A)和商业制剂(Myoview[®])在动物中的生物分布(注射后10分钟)的比较。表5显示了测试制剂(实施例A)和商业制剂在动物中的生物分布(注射后1小时)的比较。表6显示了测试制剂(实施例A)和商业制剂在动物中的生物分布(注射后2小时)的比较。表7显示了测试制剂(实施例A)和商业制剂在动物中的生物分布(注射后4小时)的比较。

[0101] 表4

测试制剂和 Myoview® 的生物分布 (注射 10 分钟后)		
器官	% ID/器官	
	实施例 A	Myoview®
[0102] 血液	0.78	0.76
肝脏	7.86	5.42
肾脏	7.63	5.83
胃	1.64	1.39
[0103] 肠	18.85	19.83
肌肉	0.33	0.28
脾脏	0.99	0.95
肺	1.09	1.27
[0104] 心脏	1.84	1.54

[0105] 表5

测试制剂和 Myoview® 的生物分布 (注射 1 小时后)		
器官	% ID/器官	
	实施例 A	Myoview®
血液	0.34	0.32
肝脏	2.69	1.95
肾脏	3.53	2.45
[0106] 胃	1.14	0.94
肠	33.61	26.3
肌肉	0.45	0.36
脾脏	0.53	0.37
肺	0.81	0.91
心脏	1.94	1.49

[0107] 表6

测试制剂和 Myoview [®] 的生物分布 (注射 2 小时后)			
[0108] 器官	% ID/器官		
	实施例 A	Myoview [®]	
	血液	0.2	0.21
	肝脏	1.44	1.21
	肾脏	2.35	1.65
[0109]	胃	0.92	0.79
	肠	35.29	27.01
	肌肉	0.33	0.31
	脾脏	0.28	0.17
	肺	0.5	0.75
[0110]	心脏	1.53	1.06

[0111] 表7

测试制剂和 Myoview [®] 的生物分布 (注射 4 小时后)			
[0112] 器官	%ID/器官		
	实施例 A	Myoview [®]	
	血液	0.15	0.16
	肝脏	0.71	0.97
	肾脏	1.06	1.17
	胃	0.53	0.63
	肠	33.7	39.81
	肌肉	0.32	0.23
	脾脏	0.11	0.1
	肺	0.34	0.64
	心脏	1.29	1.41

[0113] 从以上结果中可以明显看出,相对于市售的(30mL)组合物,根据本发明的测试制剂提供了相当的生物分布。

[0114] 实施例6:将实施例C中制备的冻干测试制剂在 $5^{\circ} \pm 3^{\circ} \text{C}$ 的温度下进行6个月的稳定

性测试且用高效液相色谱法分析替曲膦和龙胆酸的含量,而二水合氧化亚锡的含量用伏安计测定,用气相色谱法测定顶部空间氧含量和通过热重分析(TGA)分析水含量。发现制备的剂型是稳定的,并显示出以下值(参见表8):

[0115] 表8

测试参数	可接受限度	储存于 5°C ± 3°C			
		初始 (%)	1 个月 (%)	3 个月 (%)	6 个月 (%)
[0116] 替曲膦的分析	90% 110%	-100.1	99.1	103.5	101.9
[0117] 二水合氯化亚锡的含量	NLT 32 %	92.1	91.4	89.4	89
顶部空间氧 (%)	NMT 2%	0.2	1.0	0.6	0.6

[0118] 实施例7

[0119] 将实施例D中制备的冻干制剂在5°C ± 3°C的温度下进行3个月的稳定性测试(参见表9),并在25°C/60%RH的条件下进行1个月的稳定性测试(参见表10)。采用高效液相色谱法(HPLC)分析替曲膦和龙胆酸的含量,用伏安计测定二水合氯化亚锡的含量,用GC测定顶部空间氧含量,用TGA分析水含量。发现制备的剂型是稳定的,并显示出以下值(参见表9和10):

[0120] 表9

测试参数	储存于 5°C ± 3°C		
	初始 (%)	1 个月 (%)	3 个月 (%)
[0121] 替曲膦的分析	105.4	100.9	102.2
二水合氯化亚锡的含量	84.3	84.9	83.7
龙胆酸的含量	100.8	100.5	99.9
顶部空间氧 (%)	0.54	0.62	0.66
含水量	6.2	4.5	5.9

[0122] 表10

测试参数	储存于 25 °C/60% RH	
	初始(%)	1 个月 (%)
[0123] 替曲膦的分析	105.4	101.4
二水合氯化亚锡的含量	84.3	83.0
龙胆酸的含量	100.8	100.4
[0124] 顶部空间氧 (%)	0.54	0.59
含水量	6.2	4.9

[0125] 实施例8

[0126] 将实施例B中制备的冻干制剂在25°C/60%RH下进行6个月的稳定性测试且用高效液相色谱 (HPLC) 法分析替曲膦的含量,二水合氯化亚锡的含量通过伏安计测量。发现制备的剂型是稳定的,并表现出以下测定值(参见表11):

[0127] 表11

测试参数	储存于 25 °C/60% RH		
	可接受限度	初始	6 个月
[0128] 替曲膦的分析	90% - 110%	101.7%	100.3%
二水合氯化亚锡的含量	NLT 32 %	83.6%	81.6%

[0129] 尽管已经参考某些优选实施例详细描述了本发明,但是应当理解,本发明不限于那些明确的实施例。相反,鉴于本公开描述了实施本发明的当前最佳模式,在不脱离本发明的范围和精神的情况下,本领域技术人员可以进行许多修改和变型。