



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105106982 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 02

(21) 申请号 201510604306. 2

A61K 103/20(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 06. 21

(30) 优先权数据

0612333. 5 2006. 06. 21 GB

60/832190 2006. 07. 20 US

(62) 分案原申请数据

200780023242. 0 2007. 06. 21

(71) 申请人 通用电气健康护理有限公司

地址 英国白金汉郡

(72) 发明人 S. 亨斯塔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 林毅斌 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61K 51/12(2006. 01)

A61K 101/02(2006. 01)

A61K 103/00(2006. 01)

A61K 103/10(2006. 01)

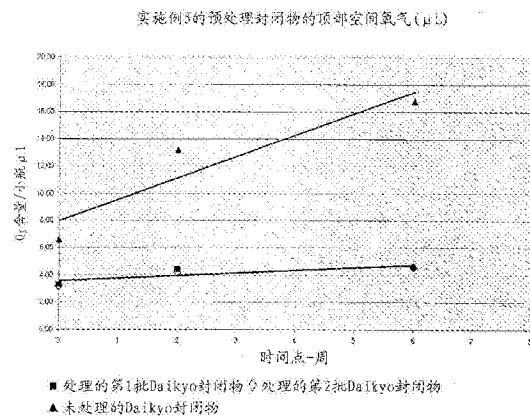
权利要求书2页 说明书19页 附图2页

(54) 发明名称

放射性药物产品

(57) 摘要

本发明涉及在密闭容器中的改进的放射性药物组合物,其中该容器具有ETFE(乙烯-四氟乙烯共聚物)涂层。还公开了采用该密封容器的用于制备放射性药物的试剂盒,以及采用该密封容器制备放射性药物的方法。



1. 一种显像剂产品,其包括在密封容器内提供的放射性药物组合物,其中:
  - (i) 所述放射性药物组合物包括适用于医学成像的被提供在生物相容性载体中的放射性同位素,所述的药物组合物呈适用于哺乳动物给药的形式;
  - (ii) 所述密封容器是由药物级玻璃制成的药物级小瓶,且给所述密封容器配置了适合于采用皮下针进行刺穿同时保持密封完整性的封闭物,并且在所述封闭物的与所述容器内容物接触的那些表面上涂覆了厚度为 0.01-0.2mm 的涂层,其中所述涂层覆盖所述封闭物的全部表面,除了与所述容器形成密封区域的那些表面以外,该涂层含有乙烯-四氟乙烯共聚物 ETFE 或其改性物;  
其中所述涂层是改性的 ETFE 涂层 Flurotec™,并且  
所述封闭物由氯化丁基橡胶制成。
2. 权利要求 1 所述的显像剂产品,其中所述涂层被层合到所述封闭物上。
3. 权利要求 1 或 2 所述的显像剂产品,其中所述适用于医学成像的放射性同位素选自:
  - (i) 放射性金属离子;
  - (ii) 发射  $\gamma$  射线的放射性卤素;
  - (iii) 发射正电子的放射性非金属。
4. 权利要求 3 所述的显像剂产品,其中所述放射性同位素是放射性金属离子,并且所述放射性药物包括所述放射性金属离子与合成配体的金属络合物。
5. 权利要求 4 所述的显像剂产品,其中所述合成配体包括一种或多种结合金属的膦、巯基或异腈基团。
6. 权利要求 3 所述的显像剂产品,其中所述放射性金属离子是  $\gamma$  射线发射体或正电子发射体。
7. 权利要求 6 所述的显像剂产品,其中所述放射性金属离子是  $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$  或  $^{68}\text{Ga}$ 。
8. 权利要求 7 所述的显像剂产品,其中所述放射性药物包括替曲膦的  $^{99m}\text{Tc}$  络合物。
9. 权利要求 3 所述的显像剂产品,其中所述发射  $\gamma$  射线的放射性卤素成像部分是  $^{123}\text{I}$ 。
10. 权利要求 3 所述的显像剂产品,其中所述发射正电子的放射性非金属选自  $^{18}\text{F}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$  或  $^{124}\text{I}$ 。
11. 权利要求 1 或 2 所述的显像剂产品,其具有适用于多个病人剂量的放射性含量。
12. 权利要求 1 或 2 所述的显像剂产品,其具有适用于单个病人剂量的放射性含量。
13. 一种用于制备权利要求 1-12 中任一项所述的显像剂产品的试剂盒,其包括具有如权利要求 1-2 中任一项中所定义的封闭物的密封容器,在该容器中提供了适用于制备如权利要求 1 和 3-12 中任一项所定义的放射性药物组合物的非放射性前体,其中所述前体包括能够与权利要求 1 或 3-10 任一项的放射性同位素供给物进行反应而得到所述放射性药物组合物的反应性取代基  $X^R$ 。
14. 权利要求 13 所述的试剂盒,其中所述  $X^R$  包括:
  - (i) 能够与放射性金属离子络合的合成配体;
  - (ii) 有机金属衍生物,选自三烷基锡烷或三烷基硅烷;
  - (iii) 用于亲核取代的烷基卤、对甲苯磺酸烷基酯或甲磺酸烷基酯;

- (iv) 含有有利于亲核或亲电取代的活化芳环的衍生物；
  - (v) 含有容易进行烷基化的官能团的衍生物；
  - (vi) 将含巯基的化合物烷基化以产生含硫醚的产物的衍生物；
  - (vii) 与醛或酮发生缩合反应的衍生物；
  - (viii) 被活性酯基酰化的衍生物。
15. 权利要求 13 或 14 所述的试剂盒,其中所述前体呈无菌的、不致热的形式。
16. 权利要求 15 所述的试剂盒,其中所述前体是冷冻干燥的。
17. 权利要求 14 所述的试剂盒,其中所述前体是能够络合放射性金属离子的合成配体。
18. 权利要求 17 所述的试剂盒,其中所述前体包括替曲膦。
19. 一种制备权利要求 1-12 中任一项所述的显像剂产品的方法,该方法包括使:
- (i) 权利要求 13-18 中任一项所定义的前体;与
  - (ii) 权利要求 1 或 3-10 任一项的放射性同位素供给物;
- 在权利要求 1-2 中任一项的密封容器或单独反应容器中反应,紧接着将反应产物转移到权利要求 1-2 中任一项的密封容器中。
20. 权利要求 19 所述的方法,其中所述 (i) 和 (ii) 的反应在权利要求 1-2 中任一项的密封容器中进行。
21. 权利要求 19 或 20 所述的方法,其中所述放射性同位素是正电子发射体并且所述反应和 / 或反应产物的转移是利用自动合成仪装置来进行。
22. 权利要求 19 或 20 所述的方法,其中以权利要求 13-18 中任一项的试剂盒形式提供所述前体。
23. 如权利要求 1-2 中任一项所定义的封闭物用于密封容器的用途,所述容器包括:
- (i) 权利要求 1-12 中任一项的放射性药物组合物,或
  - (ii) 权利要求 13-18 中任一项的试剂盒;
- 其中所述容器如权利要求 1 中定义。
24. 权利要求 23 中所述的用途,其中所述放射性药物组合物的放射性同位素是正电子发射体并且所述容器形成自动合成仪装置的一部分。

## 放射性药物产品

[0001] 本申请是以下申请的分案申请：申请日：2007年6月21日；申请号：200780023242.0(PCT/GB2007/002302)；发明名称：“放射性药物产品”。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及改进的在密闭容器中的放射性药物组合物，其中该容器封闭物具有ETFE(乙烯-四氟乙烯共聚物)涂层。

### [0003] 发明背景

[0004] 在密闭容器中提供放射性药物组合物是已知的，该容器安装有药物级封闭物，由此允许从该容器取出一个或多个剂量用于病人给药。

[0005] 多种药物级封闭物是市场上可购得的，其以多种材料、形状和尺寸以及包括一定范围的材料任意的涂层形式存在 [Hencken&Petersen, Pharm. Ind., 65(9a), 966-976(2003)]。因此，选择具有最佳特性的特定封闭物种类或型式用于给定的产品类型不是直截了当的。

[0006] US6162648 提供了一种用于放射性药物用途的放射性同位素  $^{111}\text{In}$  的提纯方法。US6162648 教导了(第2栏)当封闭物密封的小瓶用于  $^{111}\text{In}$  时，在朝向溶液的表面上涂覆有PTFE(聚四氟乙烯)的橡胶塞是有益的。所述涂层据说用来防止来自塞子的橡胶杂质渗漏进入放射性溶液。US6162648 的优选塞子由乙烯基丁基橡胶制成并具有涂层，优选为Teflon<sup>TM</sup>商标的PTFE。

[0007] W02006/026603 公开了用于放射性同位素发生器，特别是用于发射正电子的放射性同位素  $^{82}\text{Rb}$  的放射性药物发生器的改进容器，其描述了改进的波纹塞密封物，它由抗或耐辐射的材料制成，并且能够经得起压力而不会膨胀。对一定范围内的涂覆或未涂覆塞子的材料进行了研究以达到适配性，特别是关于对与该发生器工作寿命期间普遍存在的那些辐射剂量相当的辐射剂量的抗性。三种未涂覆弹性体塞子材料被认为是优选的：4588/40 异戊二烯/氯丁基；6720 溴丁基和 140/0 氯丁基。最优选的塞子材料据说是 4588/40 异戊二烯/氯丁基。

[0008] DaikySeiko 关于其Flurotec<sup>TM</sup>涂覆的塞子(D21 配方)(其中Flurotec<sup>TM</sup>是Daikyo 的商标 ETFE)的技术信息表列出了层压氟树脂薄膜封闭物的各种优点：

[0009] (i) 有效的药物-封闭物相互作用的屏蔽物，防止药品变质并因此提高稳定性、保持效力和延长储藏期限，在非常低和非常高的PH值下可用于药物包装；

[0010] (ii) 除去了橡胶塞的内生颗粒；

[0011] (iii) 极好的对药物封闭物吸附性的抗性，因此适合于低剂量和低容量填充药物；

[0012] (iv) 层合的涂层提供了极好的光滑度，消除了在批量生产期间的封闭物粘附或凝聚问题并且消除了对硅树脂处理封闭物的需要。

[0013] DaikyoSeiko 商品目录建议该封闭物可用于冷冻干燥制剂、粉末制剂、液体制剂和输液制剂。该目录规定该封闭物不应被暴露于直射阳光或强紫外线下，并且是未消毒供给

的（即药物应用时必须在使用前消毒）。技术信息表和商品目录两者对于放射性药物应用和 / 或该封闭物是否抗放射性的（即可抵挡放射剂量）都没有记载。

#### [0014] 本发明

[0015] 本发明提供改进在于密闭容器中的放射性药品容器组合物，其中该容器封闭物具有 ETFE（乙烯 - 四氟乙烯共聚物）涂层。已经发现从可利用的多种药物级封闭物中所选择出的用于制备放射性药物的这些封闭物具有特别的优点。

[0016] 放射性药物典型地以非常低（通常为微摩尔、纳摩尔或更低）的化学浓度存在。因此，甚至来自该封闭物的低水平渗漏杂质（例如金属离子或有机物）对于放射化学纯度可具有显著的影响。出现这个可能是由于例如渗漏的非放射性金属离子从放射性金属络合物中置换出放射性金属并因此增大了游离放射性金属杂质的含量。然后通过例如经氧化还原反应或经过与其它可利用的配合体的络合作用，该游离的放射性金属可产生更多的放射性杂质。类似地，由于存在的放射性药物的化学浓度非常低，涌入顶部空间气体中的微量水平的氧可具有不合比例的巨大影响。本发明的具有 ETFE 涂覆封闭物的密封容器已经显示出其特别适用于放射性药品。本发明还显示本发明的容器对用于制备放射性药品的试剂盒（特别是具有冷冻干燥前体的那些）也是有益的。

#### [0017] 本发明的详细说明

[0018] 第一方面，本发明提供了一种显像剂产品，其包括在密封容器内提供的放射性药物组合物，其中：

[0019] (i) 所述放射性药物组合物包括适用于医学成像的被提供在生物相容性载体中的放射性同位素，所述的药物组合物呈适用于哺乳动物给药的形式；

[0020] (ii) 给所述密封容器配置了适合于采用皮下针进行穿刺同时保持密封完整性的封闭物，并且在所述封闭物与所述容器内容物接触的那些表面上涂覆了含有乙烯 - 四氟乙烯共聚物 (ETFE) 或其改型的涂层。

[0021] 术语“放射性药物”具有其常规含义，即适用于哺乳动物特别是人体给药形式的放射性药物或混合物。放射性药物被用于诊断成像或放射治疗。本发明放射性药物优选被用于诊断成像。

[0022] 本发明的密封容器是适用于放射性药物的储藏和运送同时保持无菌完整性的药物级容器。这样的容器可包含放射性药物组合物的一个或多个病人剂量。优选的多剂量容器包括含有几个病人剂量的单体积小瓶（例如体积为 10-30cm<sup>3</sup>），从而在制剂使用寿命期间以各种时间间隔可将单个病人剂量由此抽入临床级注射器以便适合临床情形。一种优选的该容器是药物级小瓶，该小瓶由药物级材料适当地制造，通常由玻璃或塑料，优选玻璃制成。如本领域已知的，容器的玻璃可任选地被涂层以禁止从玻璃渗漏。该涂层优选为二氧化硅 (SiO<sub>2</sub>)。由 SchottGlaswerkAG 及其它供应商可在市场上购得涂覆有高纯度二氧化硅的药物级玻璃小瓶。

[0023] 本发明的放射性药物组合物呈适用于给药哺乳动物特别是人的无菌形式。因此该组合物是在无菌生产条件下制备的以产生所需的无菌产品。也可以在非无菌条件下制备该放射性药物组合物，随后采用例如  $\gamma$  辐照、高压灭菌、干热或化学处理（例如氧化乙烯）来进行最后消毒。虽然在常规制药实践中采用高压热灭菌，但是优选采用  $\gamma$  辐照来消毒本发

明的封闭物,这是因为高压灭菌在该封闭物内留下微量残余湿气,而某些放射性药物对于湿气是敏感的。Myoview™(<sup>99m</sup>Tc-替曲膦)是一个重要的例子,其中抑制该封闭物的含湿量是极其优选的。

[0024] 密封容器中放射性药物组合物之上的顶部空间气体适宜地是化学上惰性的气体。如本领域已知的,术语“化学上惰性的气体”是指将在化学过程中使用以提供“惰性气氛”的气体。这样的气体不发生容易进行的氧化或还原反应(例如分别为氧和氢),或与有机化合物(例如氯)的其它化学反应,并因此即使是在与该气体接触的经许多小时或甚至许多星期的长时间储藏中,也与多种合成化合物相容而没有与该合成化合物反应。合适的该气体包括氮气或惰性气体例如氦气或氩气。优选该化学上惰性气体是氮气或氩气。在市场上可购得药物级化学上惰性气体。

[0025] 本发明的放射性药物的“适用于医学成像的放射性同位素”可以以各种化学形式存在。一种可能性是该放射性同位素是溶解于生物相容性载体中的离子形式。它的例子是<sup>201</sup>Tl 如氯化亚铊、柠檬酸镓<sup>67</sup>Ga 或<sup>123</sup>I-碘化物。作为放射性金属的放射性同位素的形式也可以以作为配体金属络合物的共价形式存在,如下所述。放射性药物还可包括用放射性同位素标记的生物靶分子。术语“用... 标记”是指官能团包括该放射性同位素或附有该放射性同位素作为附加物质。当官能团包括该放射性同位素时,这意味着该放射性同位素形成化学结构一部分,并且是以显著高于所述同位素的天然丰度水平的水平存在的放射性同位素。该提高的或富集的同位素水平,适宜地是所讨论同位素的天然丰度水平的至少5倍、优选为至少10倍、最优选为至少20倍、并且理想地是至少50倍,或以其中所讨论同位素的富集水平为90-100%的水平存在。该官能团的例子包括具有提高的<sup>11</sup>C水平的CH<sub>3</sub>基团,以及具有提高的<sup>18</sup>F水平的氟烷基,所以显像的放射性同位素是在化学结构中同位素标记的<sup>11</sup>C或<sup>18</sup>F原子。放射性同位素<sup>3</sup>H和<sup>14</sup>C不适合于放射性药物显像。

[0026] 术语“生物靶向部分”是指3-100聚体的肽或肽类似物,其可以是线性肽或环肽或其组合;单克隆抗体或其片段;或酶作用物或抑制剂;合成的受体结合化合物;寡核苷酸或寡-DNA或寡-RNA片段。生物靶向部分可以是合成或天然来源的,但是优选合成来源的。优选的生物靶向部分是3-20聚体的肽,其可以是合成或天然来源,但优选合成来源的。术语“环肽”是指其中两个端部氨基酸通过共价键结合在一起的5-15个氨基酸的序列,该共价键可以是肽键或双硫键或合成的非肽键例如硫醚键、磷酸二酯键、二硅氧烷键或氨基甲酸酯键。

[0027] 术语“氨基酸”是指L或D氨基酸、氨基酸类似物或氨基酸模拟物,其可以是天然存在的或纯粹是合成来源的,并且可以是光学纯的,即单一的对映体并因此是手性的或对映体的混合物。优选本发明的氨基酸是旋光纯的。术语“氨基酸模拟物”是指天然存在的氨基酸合成类似物,其为电子等排物,即被设计成模拟天然化合物的立体化学和电子结构。该电子等排物是本领域技术人员众所周知的,并且包括(但不限于)酯肽、逆反肽、硫代酰胺、环烷烃或1,5-双取代的四唑[参见M. Goodman, Biopolymers, 24, 137, (1985)]。

[0028] 适用于本发明的肽包括:

[0029] - 生长激素抑制素、奥曲肽(octreotide)及类似物;

[0030] - 结合到ST受体的肽,其中ST是指由E. coli及其它微生物产生的热稳定毒素;

[0031] - 层粘蛋白片段例如YIGSR、PDSGR、IKVAV、LRE和KCQAGTFALRGDPQG;

- [0032] - 靶向白细胞积聚位置的 N- 甲酰基肽；
- [0033] - 血小板因子 4 (PF4) 及其片段；
- [0034] - 含 RGD 的肽, 例如其可靶向血管生成 [R. Pasqualini et al., Nat Biotechnol., 15(6) :542-6(1997)] ; [E. Ruoslahti, Kidney Int., 51(5) :1413-7(1997)] ;
- [0035] -  $\alpha_2$ - 抗纤维蛋白溶酶、纤连蛋白或  $\beta$ - 酪蛋白、纤维蛋白原或凝血酶致敏蛋白的肽片段。 $\alpha_2$ - 抗纤维蛋白溶酶、纤连蛋白、 $\beta$ - 酪蛋白、纤维蛋白原和凝血酶致敏蛋白的氨基酸序列可在以下索引中找到： $\alpha_2$ - 抗纤维蛋白溶酶前体 [M. Toneetal., J. Biochem, 102, 1033, (1987)] ;  $\beta$ - 酪蛋白 [L. Hanssonetal, Gene, 139, 193, (1994)] ; 纤连蛋白 [A. Gutmanetal, FEBSLett., 207, 145, (1996)] ; 凝血酶致敏蛋白-1 前体 [V. Dixit et al, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 83, 5449, (1986)] ; R. F. Doolittle, Ann. Rev. Biochem., 53, 195, (1984)。
- [0036] - 作为血管紧张素的酶作用物或抑制剂的肽, 例如：血管紧张素 II Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe (E. C. Jorgensen et al, J. Med. Chem., 1979, Vol 22, 9, 1038-1044)
- [0037] - [Sar, Ile] 血管紧张素 II : Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ile (R. K. Turker et al., Science, 1972, 177, 1203)。
- [0038] - 血管紧张素 I : Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu。
- [0039] 优选本发明的肽包括 RGD 或血管紧张素 II 肽。本发明的合成肽可通过常规的固相合成而得, 如 P. Lloyd-Williams, F. Albericio and E. Giraldo; Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins, CRC Press, 1997 中所述。
- [0040] 适用于本发明的单克隆抗体或其片段包括：在 B 细胞的表面表达的 CD20 抗原抗体；抗白细胞或抗粒细胞的抗体；抗肌球蛋白抗体或抗癌胚抗原 (CEA) 抗体。
- [0041] 合适的酶作用物、拮抗剂或抑制剂包括葡萄糖和葡萄糖类似物例如氟代脱氧葡萄糖；脂肪酸或弹性蛋白酶、血管紧张肽 II 或金属蛋白酶抑制剂。优选的非肽血管紧张肽 II 拮抗剂是洛沙坦 (losartan)。
- [0042] 合适的合成受体结合化合物包括雌二醇、雌激素、黄体酮、孕酮及其它类固醇激素；多巴胺 D1 或 D2 受体的配体、多巴胺转运体例如托烷和血清素受体的配体。
- [0043] 生物靶向部分的分子量优选为小于 5000, 最优选为小于 4000, 理想地是小于 3000。
- [0044] “适用于医学显像的放射性同位素” 可以在哺乳动物外部检测或通过采用为体内使用而设计的检测器, 例如为手术中使用而设计的血管内放射或放射检测器检测。优选该放射性同位素是在体内给药后能够以非侵入方式在外部检测到的那些。最优选的该放射性同位素是选自放射性金属离子、发射  $\gamma$  射线的放射性卤素和发射正电子的放射性非金属, 特别是适合于采用 SPECT 或 PET 显像的那些。
- [0045] 当该放射性同位素是放射性金属离子即放射性金属时, 合适的放射性金属可以是正电子发射体例如  $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{48}\text{V}$ 、 $^{52}\text{Fe}$ 、 $^{55}\text{Co}$ 、 $^{94m}\text{Tc}$  或  $^{68}\text{Ga}$ ； $\gamma$  发射体例如  $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{113m}\text{In}$  或  $^{67}\text{Ga}$ 。优选的放射性金属是  $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{68}\text{Ga}$  和  $^{111}\text{In}$ 。最优选的放射性金属是  $\gamma$ - 发射体, 特别是  $^{99m}\text{Tc}$ 。
- [0046] 当该放射性同位素是发射  $\gamma$  射线的放射性卤素时, 该放射性卤素适当地选自  $^{123}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$  或  $^{77}\text{Br}$ 。优选的发射  $\gamma$  射线的放射性卤素是  $^{123}\text{I}$ 。

[0047] 当该放射性同位素是发射正电子的放射性非金属时,合适的该正电子发射体包括: $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{F}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$  或  $^{124}\text{I}$ 。优选的发射正电子的放射性非金属是  $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$  和  $^{124}\text{I}$ ,特别是  $^{11}\text{C}$  和  $^{18}\text{F}$ ,最特别的是  $^{18}\text{F}$ 。

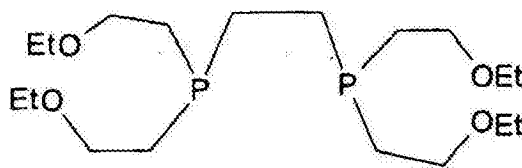
[0048] 当该放射性同位素是放射性金属离子时,优选该放射性药物包括放射性金属离子与合成配体的金属络合物。术语“金属络合物”是指金属离子与一种或多种配体的配位化合物。此处使用的术语“合成配体”是指包括至少一个适合于与金属配位的杂原子的含碳化合物,例如 N、O、S、P 或 Se,或其组合。该化合物具有以下优点:能够完全控制其生产和杂质分布。

[0049] 强烈优选的是该金属络合物是“抗转移整合”的,即对于金属配位位置其不易于与其它潜在竞争配体进行配体交换。潜在竞争配体包括在体外制备中的其它赋形剂(例如制备中采用的辐射防护剂或抗菌防腐剂),或体内内源性化合物(例如谷胱甘肽、转铁蛋白或血浆蛋白)。术语“合成”具有其常规含义,即人造的,与从天然源例如哺乳动物体分离出的完全不同。

[0050] 本发明采用的优选合成配体(其形成抗转移整合的金属络合物)包括:螯合剂,其中布置 2-6 个,优选 2-4 个金属给体原子以致在配位作用下形成 5 或 6 元螯合环(通过具有连接金属给体原子的碳原子或非配位杂原子的非配位主链),或者含有牢固地结合到金属离子的给体原子的单齿配体,例如异腈、膦或二氮烯化物。优选本发明的合成配体包括一个或多个结合金属膦、巯基或异腈的基团。

[0051] 与金属结合良好作为螯合剂部分的给体原子类型例子是胺类、硫醇类、酰胺类、脞类和膦类。膦形成这样的强金属络合物,使得甚至单齿或双齿膦都形成适当的金属络合物。异腈和二氮烯化物的线性几何结构是这样的,以使其自身不易于外借而掺入螯合剂中,并因此典型地被用作单齿配体。合适的异腈的例子包括简单烷基异腈例如叔丁基异腈和醚取代的异腈如 mibi(即 1-异氰基-2-甲氧基-2-甲基丙烷)。优选的膦例子包括替曲膦和单齿膦例如三(3-甲氧基丙基)膦。替曲膦是特别优选的膦。

[0052]



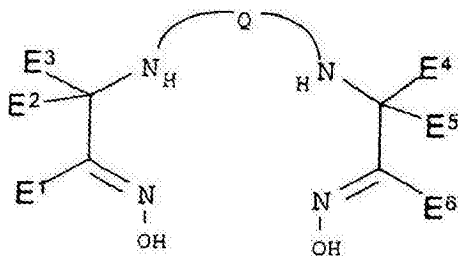
替曲膦(Tetrofosmin)

[0053] 可如 Chen 等人 [Zhong. Heyix. Zazhi, 17(1) 13-15(1997)] 或 Reid 等人 [Synth. Appl. Isotop. Lab. Comp., Vol 7, 252-255(2000)] 所述制备替曲膦(Tetrofosmin)。常规合成包括首先制备 1,2-二(膦基)乙烷或  $\text{H}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PH}_2$  [Inorganic, Synthesis(无机合成) Vol, 14, 10],紧接着利用自由基引发剂进行过量乙基乙烯基醚的自由基加成。

[0054] 合适的二氮烯化物的例子包括 HYNIC 系列的配体,即肼取代的吡啶或烟酰胺。

[0055] 适用于钆的螯合剂例子(其形成抗转移整合的金属络合物)包括(但不限于):

[0056]



[0057] (i) 下式的二胺二肟：

[0058] 其中  $E^1$ - $E^6$ 各自独立地是  $R'$  基团；

[0059] 每个  $R'$  是 H 或  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  烷芳基、 $C_{2-10}$  烷氧基烷基、 $C_{1-10}$  羟基烷基、 $C_{1-10}$  氟代烷基、 $C_{2-10}$  羧烷基或  $C_{1-10}$  氨基烷基，或两个或更多个  $R'$  基以及与其连接的原子一起形成碳环、杂环、饱和的或不饱和的环，并且其中一个或更多个  $R'$  基共轭到生物靶向分子；

[0060] 以及 Q 是具有式  $-(J)_f-$  的桥连基；

[0061] 其中  $f$  是 3、4 或 5，并且每个 J 独立地是  $-O-$ 、 $-NR'-$  或  $-C(R')_2-$ ，条件是  $-(J)_f-$  包含最多一个是  $-O-$  或  $-NR'-$  的 J 基团。

[0062] 优选的 Q 基如下：

[0063]  $Q = -(CH_2)(CHR')(CH_2)-$  即丙烯胺肟或 PnAO 衍生物；

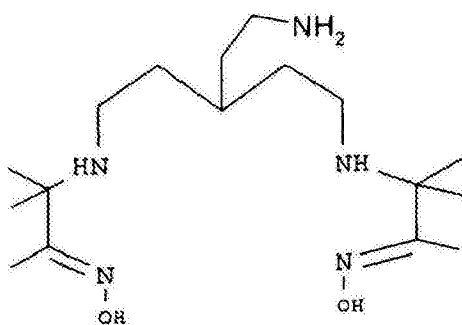
[0064]  $Q = -(CH_2)_2(CHR')(CH_2)_2-$  即戊烯胺肟或 PentAO 衍生物；

[0065]  $Q = -(CH_2)_2NR'(CH_2)_2-$ 。

[0066] 优选  $E^1$ - $E^6$ 选自  $C_{1-3}$  烷基、烷芳基烷氧基烷基、羟烷基、氟烷基、羧烷基或氨基烷基。最优选地，每个  $E^1$ - $E^6$ 基是  $CH_3$ 。

[0067] 优选地，靶向分子轭合在  $E^1$ 或  $E^6R'$  基团，或 Q 部分的  $R'$  基团处。最优选地，靶向分子轭合到 Q 部分的  $R'$  基团。当该靶向分子轭合到 Q 部分的  $R'$  基团时，优选  $R'$  基团在桥头位置处。在该情形中，Q 优选为  $-(CH_2)(CHR')(CH_2)-(CH_2)_2(CHR')(CH_2)_2-$  或  $-(CH_2)_2NR'(CH_2)_2-$ ，最优选为  $-(CH_2)_2(CHR')(CH_2)_2-$ 。一种特别优选的双官能团二胺二肟螯合剂具有下式：

[0068]



(螯合剂 1)

[0069] 如此使得该靶向分子通过桥头  $-CH_2CH_2NH_2$  基团轭合；

[0070] (ii)  $N_3S$  配体，其具有巯基三酰胺给体组例如  $MAG_3$  (巯基乙酰三甘氨酸) 及相关配体；或具有二酰胺吡啶硫醇组例如 Pica；

[0071] (iii)  $N_2S_2$  配体，其具有二胺二硫醇给体组例如 BAT 或 ECD (即乙基半胱氨酸酯二聚物)，或酰胺胺二硫醇给体组例如 MAMA；

[0072] (iv)  $N_4$ 配体, 其为开链或大环配体, 具有四胺、酰胺三胺或二酰胺二胺给体组例如 1, 4, 8, 11-四氮杂环十四烷、单氧代 1, 4, 8, 11-四氮杂环十四烷或二氧代 1, 4, 8, 11-四氮杂环十四烷。

[0073] (v)  $N_2O_2$ 配体, 其具有二胺二酚给体组。

[0074] 上述配体特别适用于络合锝例如  $^{94m}Tc$  或  $^{99m}Tc$ , 并且由 Jurisson 等人 [Chem. Rev, 99, 2205-2218(1999)] 更充分地描述。该配体也可用于其它放射性金属, 例如铜 ( $^{64}Cu$  或  $^{67}Cu$ )、钒 (例如  $^{48}V$ )、铁 (例如  $^{52}Fe$ ) 或钴 (例如  $^{55}Co$ )。其它合适的配体被描述在 Sandoz W091/01144 中, 其包括特别适用于铟、钷和钆的配体, 特别是大环氨基羧酸盐和氨基磷酸配体。当放射性金属离子是锝时, 优选该配体是四齿的螯合剂。优选用于锝的螯合剂是二胺二肟类, 或具有如上所述  $N_2S_2$  或  $N_3S$  给体组的那些。

[0075] “生物相容性载体”是流体, 特别是液体, 其中可以悬浮或溶解放射性药物, 所以该组合物是生理可忍受的, 即可给药到哺乳动物体而没有毒性或过度不适。适宜的生物相容性载体是可注射载体液体例如用于注射的无菌、无热原水; 水溶液例如盐水 (其可有利地是均衡的以使用于注射的最终产品是等渗的); 一种或多种渗透性调节物质的水溶液 (例如血浆阳离子与生物相容性抗衡离子的盐)、糖 (例如葡萄糖或蔗糖)、糖醇 (例如山梨糖醇或甘露醇)、乙二醇 (例如甘油) 或其它非离子多元醇材料 (例如聚乙二醇、丙二醇等等)。

[0076] 优选该生物相容性载体是用于注射的无热原水或等渗盐水。

[0077] 本发明的封闭物将容器密封, 其中该密封完整性是这样的, 其保持了放射性药物组合物的纯度和无菌完整性。密封完整性还意味着保持了容器内放射性药物组合物之上的顶部空间气体, 以及还有该密封可经得起压差, 例如在冷冻干燥步骤期间用来使容器内容物冷冻干燥的真空应用。密封完整性还意味着在生产、运输和临床使用期间保持产品的无菌完整性。

[0078] 本发明的封闭物适用于用皮下针单次刺穿 (例如波纹隔膜密封盖) 同时保持密封完整性。这是指该封闭物具有足够的弹性以改善刺孔再形成所必需的密封。对于单次穿刺, 该容器可被设计成容纳单人剂量、或“单位剂量”的放射性药物。优选地, 该封闭物适用于用皮下针多次刺穿, 以使该容器中可具有多剂量放射性药物。从该容器取出的每单位剂量用于单个病人, 并因此适宜抽入用于随后给药的临床级注射器。优选该适用于临床的注射器是一次性使用的, 以使病人之间的交叉污染的风险减至最小。充满的注射器可任选地配备有注射器罩来保护操作者以防辐射剂量。适当的该放射性药物注射器罩是本领域已知的, 并且优选其包括铅或钨。

[0079] 本发明的封闭物, 即与其上涂层不同的封闭物主体, 优选地由合成的弹性聚合物制成。优选该封闭物主体由氯化或溴化丁基橡胶、或氯丁橡胶制成, 因为这些聚合物的氧渗透率低。封闭物主体最优选地由氯丁橡胶制成。抗辐射性取决于弹性聚合物的组成。抗辐射性与放射性药物组合物的使用用途有关, 但是也与利用  $\gamma$  辐照灭菌该封闭物的可能性有关。本发明人认为丁基聚合物能够经得起大约 50kGy 的辐射剂量。PTFE 仅能经得起 5kGy, 这意味着 PTFE 膜不适合于  $\gamma$  辐照。本发明的 ETFE 膜能够经得起 25-36kGy, 这使得其特别适用于本发明, 因为  $\gamma$  辐照是优选的消毒方法。

[0080] 本发明封闭物在其与容器内容物接触的那些表面上涂覆了含有乙烯-四氟乙

烯共聚物 (ETFE) 或其改进形式的涂层。“改进形式”是那些由 DaikyoSeiko 商品化为 Flurotec™的那些。优选该涂层是层合到封闭物上的薄膜。用于层合塞子表面的 ETFE 膜厚度优选在 0.01-0.2mm 的范围内。如果该膜厚度小于 0.01mm, 则该膜在模塑或加工期间易于破裂, 同时如果其厚度大于 0.2mm, 则该层合材料的刚性太大而不能保持适当的自动密封和针穿刺性能。

[0081] 优选的 ETFE 涂层是改性的 ETFE 涂层 Flurotec™。优选地, 该涂层覆盖封闭物的全部表面, 除了与容器形成密封区域的那些表面。“密封区域”是与容器壁接触的封闭物部分 (例如小瓶的玻璃), 并且能够提供气密密封。对于小瓶封闭物, 这意味着该涂层不是施加在凸缘底部, 因为该区域是用于在塞子和小瓶界面之间达到有效密封。图 1 示出了市售的 Flurotec™涂覆的小瓶封闭物。在密封区域上没有氟化聚合物涂层是重要的, 因为该涂层的摩擦力减小意味着完全涂覆的封闭物表现出密封完整性不足。这导致空气进入小瓶顶部空间气体的问题, 以及施加真空的困难 (例如冷冻干燥条件)。

[0082] 优选的本发明的封闭物具有单一出气圆顶形。该形状对于冷冻干燥产品是特别有利的, 特别是当在关闭小瓶之前需要从冷冻干燥机装置中的小瓶 (有时候装填了氮) 中除去水 / 空气时。该单一出气圆顶形没有锋利或笔直的边缘, 并且这使其比双腿塞更适用于层合, 其中边缘非常直并且在层合期间任何涂层可能破裂。

[0083] ETFE 涂层还提供了抗可能的有机和无机可浸出物的极好阻挡层以使药物产品和封闭物之间的相互作用减至最小。氟碳化合物薄膜还具有低表面能, 带来了良好的光滑度而不需要硅油, 消除了一种微粒污染源。该膜还确保在成批生产步骤期间该塞子不粘附到冷冻干燥腔中的架子或粘结在一起。

[0084] 优选的是将本发明封闭物预处理以除去封闭物材料和 / 或涂层内溶解的氧气, 并且在如上所定义的化学上惰性的气体, 优选氮气或氩气的气氛下重新平衡该封闭物。这可通过各种方法来实施:

[0085] (i) 干热以排出空气 / 氧气, 紧接着在具有化学上惰性气体条件下冷却;

[0086] (ii) 施加高真空 (例如在冷冻干燥机装置中), 紧接着引入化学上惰性的气体;

[0087] (iii) (i) 和 (ii) 的组合。

[0088] 已经发现该预处理对于空气敏感性放射性药物是特别有利的, 因为这意味着容器顶部空间气体中的含氧量可保持在非常低且稳定的水平。基本原理是 ETFE 涂层和 / 或封闭物主体橡胶成分能够吸收氧气并且在储存时该少量氧气可缓慢地释放到小瓶中。氧气被认为可高度地溶解于 ETFE 膜涂层中并且该气体可经扩散过程释放到小瓶中。该过程将会被加速, 只要容器内的压力小于大气压 (有时是采用冷冻干燥剂的情形)。优选的该预处理方法是方法 (i) 即干热。

[0089] 空气敏感性放射性药剂是如上所述的。用于本发明的一种优选的该药剂是 <sup>99m</sup>Tc- 替曲膦 (Tetrofosmin)。

[0090] 适用于本发明的封闭物是在市场上可由 West Pharmaceutical Services Inc. ([www.westpharma.com](http://www.westpharma.com), 101 Gordon Drive, PO Box 645 Lionville, PA 19341, USA) 或 Daikyo Seiko Ltd (38-2 Sumida 3-Chome, Sumida-Ku, Tokyo, 131-0031, Japan) 购得的, 并且具有改性 ETFE 涂层 Flurotec™。一种优选的封闭物是来自 Daikyo Seiko 的 D21 系列。来自该系列的一种优选小瓶封闭物具有构型 V10 F451W, 并且氯丁基橡胶配方指示为 D21-7S。

这与实施例 1(下述)的封闭物 5 一致。本发明的部分涂覆封闭物是通过两步成型工艺而制备的。首先成型塞子、修剪并清洗,然后施加到凸缘上。该工艺与其中封闭物全部表面区域都被涂覆的喷涂很不同。

[0091] 用于本发明产品的优选放射性药物是空气敏感性的,或有封闭物吸附或相互作用问题的倾向,例如就具有大于 0.5 的辛烷-水分配系数的亲油性来说。

[0092] 当该放射性药物包括具有合成配体的放射性金属的金属络合物时,优选的合成配体是包括结合金属的膦、巯基或异腈基团的那些。当放射性同位素是  $^{99m}\text{Tc}$ - 或  $^{95m}\text{Tc}$  时,优选的结合金属的基团包括:替曲膦;MIBI(1-异氰基-2-甲氧基-2-甲基丙烷);BAT(二氨基巯基  $\text{N}_2\text{S}_2$ 螯合剂)或 MAG3( $\text{N}_3\text{S}$  巯基乙酰三甘氨酸)。用于本发明产品的特别优选放射性药物是 Tc(V) 氧化状态的  $^{99m}\text{Tc}$ -替曲膦,即  $^{99m}\text{Tc}(\text{O})_2(\text{替曲膦})_2^+$ (Myoview<sup>TM</sup>)。据报道  $^{99m}\text{Tc}$ -替曲膦受到塑料吸附问题的损害 [Rodrigues et al, Nucl. Med. Comm., 22(1)105-110(2001)]; 和 Gunasekera et al, Nucl. Med. Comm., 22(5)493-497, (2001)], 因而期望受益于减少或消除导致例如放射性损失的封闭物相互作用问题的可能性。

[0093] 当放射性同位素是正电子发射体,优选  $^{18}\text{F}$  时,优选第一实施方式的密封容器被用作自动合成仪的部件。术语“自动合成仪”是指基于单元操作原理的自动模块,如 Satyamurthy et al [Clin. Positr. Imag., 2(5), 233-253(1999)] 所述。术语“单元操作”是指复杂的加工步骤被减少为一系列简单的操作或反应,其可应用于一定范围的材料。优选该自动合成仪被用于第三方面的方法(如下)并且在市场上可购自一些供应商 [Satyamurthy et al, above], 包括 CTI Inc, GE Healthcare 和 Ion Beam Applications S. A. (Chemin du Cyclotron 3, B-1348 Louvain-La-Neuve, Belgium)。商用自动合成仪还被设计成可提供适当的辐射屏蔽或非屏蔽但位于屏蔽的热室中(即制造热室特别为实施放射化学而设计)以保护操作者以防潜在的辐射剂量。该商用自动合成仪还包括适当的容器来用于放射性药物产生的液体放射性废物。

[0094] 优选的自动合成仪是包括一次性的或单次使用的盒的那些,该盒包含全部非放射性反应物、反应容器和进行给定的放射性药物批量制备所必需的装置。该盒意味着自动合成仪具有适应性,通过简单改变该盒,就能够在最小的交叉污染风险下制造各种不同的放射性药物。术语“盒”是指被设计为可移动且可交换地装到自动合成仪装置上的装置部件(如上所定义),以此方式即该合成仪运动部件的机械运动从盒外部即外面控制该盒的运作,适当的盒包括线性排列的阀,通过针刺穿反置隔膜密封小瓶或通过气密密封结合连接处,各自连接到反应物或小瓶可连接的端口。每个阀具有阴-阳接合,其界面具有相应的自动合成仪移动臂。由此,当该盒连接到自动合成仪时,该臂的外部旋转可控制阀的开启和关闭。自动合成仪的其它运动部件被设计成夹到注射器活塞端部上,并由此提起或推下注射筒。

[0095] 在第二方面,本发明提供了用于制备第一实施方式的显像剂产品的试剂盒,其包括具有如第一实施方式中所定义的封闭物的密封容器,在该容器中提供了适用于制备第一实施方式中所定义的放射性药物组合物的非放射性前体,其中所述前体包括能够与第一实施方式中提供的放射性同位素反应而得到所述放射性药物组合物的反应性取代基 ( $\text{X}^{\text{R}}$ )。

[0096] 显像剂产品的放射性药物及其优选特征如关于第一实施方式所述(如上)。

[0097] 该“前体”适宜地包括一种非放射性衍生物,其被设计成使得其与适当化学形式的

所需放射性同位素的化学反应以位置特异性的方式发生,能够以最少数目的步骤进行(理想的是一步),并且不需要相当量的提纯(理想的是没有进一步的提纯)来得到所需的放射性药物。该前体是合成的并且可方便地得到化学纯度良好的形式。该“前体”可任选地包括存在的任意生物靶向分子某些官能团的保护基( $P^{GP}$ )。Bolton, J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528 (2002) 描述了合适的前体。

[0098] 术语“保护基”( $P^{GP}$ )表示可阻止或抑制不希望的化学反应的基团,但是它被设计成具有足够的活性,使它能够在不改变该分子其余部分的足够适度条件下与所讨论的官能团分开,去保护后可得所需产品。保护基是那些本领域技术人员众所周知的,并且对于胺基,其适当地选自:Boc(Boc是叔丁氧基羰基)、Fmoc(Fmoc是芴基甲氧基羰基)、三氟乙酰基、烯丙氧基羰基、Dde[即1-(4,4-二甲基-2,6-二氧化代亚环己基)乙基]或Npys(即3-硝基-2-吡啶硫基);而对于羧基,保护基团可选自:甲基酯、叔丁基酯或苄基酯。对于羟基,合适的保护基团是甲基、乙基或叔丁基;烷氧甲基或烷氧乙基、苄基、乙酰基、苯甲酰基、三苯甲基(Trt)或三烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基)。对于巯基,合适的保护基团是三苯甲基和4-甲氧基苄基。更多的保护基团的应用被描述在‘Protective Groups in Organic Synthesis’, Theodorora W. Greene and Peter G.M. Wuts, (Third Edition, John Wiley&Sons, 1999) 中。

[0099] 优选第二实施方式的试剂盒包括无菌、无热原形式的前体,以使其与放射性同位素无菌源的反应以最少数目的操作步骤来产生所需放射性药物。对于其中放射性同位素具有相对较短半衰期的放射性药物、以及处理简易性并因此减少对放射药剂师的放射剂量而言,这些考虑尤其重要。因此,用于该试剂盒重建的反应介质优选以上定义的“生物相容性载体”,最优选是水性的。

[0100] 该试剂盒密封容器及其优选实施方式如关于第一实施方式所述。

[0101] 适当的反应性取代基( $X^R$ )包括:

[0102] (i) 能够与放射性金属离子络合的合成配体;

[0103] (ii) 有机金属衍生物例如三烷基锡烷或三烷基硅烷;

[0104] (iii) 用于亲核取代的烷基卤、对甲苯磺酸烷基酯或甲磺酸烷基酯;

[0105] (iv) 含有有利于亲核或亲电取代的活化的芳环的衍生物;

[0106] (v) 含有容易进行烷基取代的官能团的衍生物;

[0107] (vi) 将含巯基化合物烷基化以产生含硫醚产物的衍生物;

[0108] (vii) 与醛或酮发生缩生的衍生物;

[0109] (viii) 被活性酯基酰化的衍生物。

[0110] 当放射性药物包括放射性金属离子时,优选的前体是其中 $X^R$ 包括合成配体的那些。合适的合成配体,包括其优选的方面,如关于第一实施方式中所述。如在第一实施方式中所记载的,合成配体可任选地被轭合到生物靶向分子。

[0111] 当放射性同位素包括发射 $\gamma$ 射线的放射性卤素或正电子发射放射性非金属时,优选前体是其中 $X^R$ 包括以下衍生物的那些,该衍生物为:可进行直接的亲电或亲核卤化反应的衍生物;与选自下述的标记烷基化剂容易进行烷基化反应的衍生物:烷基或氟烷基卤、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯(即三氟甲烷磺酸酯)、甲磺酸酯、马来酰亚胺或标记的N-卤代乙酰基部分;使巯基部分烷基化以形成硫醚键的衍生物;或与标记的活性酯、醛或酮发

生缩生反应的衍生物。第一类的实例是：

[0112] (a) 有机金属衍生物，例如三烷基锡烷（例如三甲基甲锡烷基或三丁基甲锡烷基）或三烷基硅烷（例如三甲基甲硅烷基）；

[0113] (b) 用于卤素交换的非放射性烷基碘或烷基溴以及用于亲核卤化的甲苯磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯或三氟甲磺酸烷基酯；

[0114] (c) 用于亲电卤化的活化芳环（例如酚类）和用于亲核卤化的活化芳环（例如芳基碘~~烷~~、芳基重氮~~烷~~、芳基三烷基铵盐或硝基芳基衍生物）。

[0115] 容易进行烷基化反应的优选衍生物是醇类、酚类或胺或巯基，特别是巯基和空间未受阻的伯胺或仲胺。将含巯基的放射性同位素反应物烷基化的优选衍生物是马来酰亚胺衍生物或 N- 卤代乙酰基。后者的优选例子是 N- 氯乙酰基和 N- 溴乙酰基衍生物。

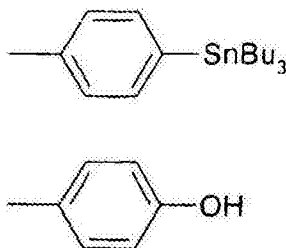
[0116] 与标记的活性酯部分发生缩生的优选衍生物是胺类，特别是空间未位阻的伯胺或仲胺。

[0117] 与标记活性醛或酮发生缩生的优选衍生物是氨基氧基和酰肼基，特别是氨基氧基衍生物。

[0118] 可任选地提供给“前体”共价连接在固体载体基质上。这样，在溶液中形成所需的显像剂产品，而起始原料和杂质仍然结合在固相上。在 W003/002489 中描述了与  $^{18}\text{F}$  氟化物进行固相亲电氟化反应的前体。在 W003/002157 中描述了与  $^{18}\text{F}$  氟化物进行固相亲核氟化反应的前体。因此，所提供的结合固体载体的前体可以是试剂盒药筒形式，可将其插入经适当改装的自动合成仪中。除了结合固体载体的前体之外，该药筒可包含用于除去不需要的氟离子的柱状物以及连接的适当容器，以使反应混合物能够蒸发并可按需制造产物。还可包括反应物、溶剂、合成所需的其它消耗品以及载有软件的光盘，该软件使合成仪的运行方式能够满足顾客对放射浓度、体积、传递时间等的要求。方便的是，该试剂盒的所有组件都是一次性的，使得各次操作之间的污染可能性降至最低，并且所有组件将是无菌和确保质量的。

[0119] 当放射性同位素是放射性卤素时， $X^R$  适宜地包括：非放射性前体卤原子例如芳基碘或芳基溴（容许放射性碘交换）；活化前体芳环（例如苯酚或苯胺基）；咪唑环；吡啶环；有机金属前体化合物（例如三烷基锡或三烷基甲硅烷基）；或有机前体例如三氮烯或用于亲核取代的良好离去基团例如碘~~烷~~盐。Bolton[J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528(2002)] 描述了引入放射性卤素（包括  $^{123}\text{I}$  和  $^{18}\text{F}$ ）的方法。放射性卤素、特别是碘可连接在其上的合适前体芳基的例子被给出如下：

[0120]



[0121] 两者都包含允许放射性碘容易地取代到芳环上的取代基。含有放射性碘的另一类取代基可经放射性卤素交换通过直接的碘化来合成，例如

[0122]



[0123] 当放射性卤素包括碘的放射性同位素时,优选放射性碘原子通过直接的共价键连接到芳环例如苯环或连接到乙烯基,因为已知结合到饱和脂族体系的碘原子倾向于在体内代谢并因此损失放射性碘。在某些情况下也观察到:结合到活性芳环如苯酚的碘原子具有有限的体内稳定性。

[0124] 当放射性同位素包括放射性卤素  $^{23}\text{I}$  或  $^{18}\text{F}$  时,优选  $X^R$  包括将与放射性同位素标记合成子选择性地反应的官能团并由此因共轭而产生放射性药物。术语“放射性同位素标记的合成子”是指如下的小的合成的有机分子:

[0125] (i) 已经被放射性标记了以使该放射性标记以稳定的方式结合到合成子;

[0126] (ii) 包括被设计成与一种相应官能团选择性地和特异性地进行反应的官能团,该相应官能团是待被放射性同位素标记的所需化合物的部分。相对于直接的放射性同位素标记方法,该方法为产生体内稳定性改进的放射性药物提供了更好的机会。

[0127] 合成子方法还容许在用于引入放射性同位素的条件下柔性更大。例如,当生物靶向分子在碱性条件下表现出大的不稳定性时,这是重要的。另外,它们也因此不适用于在碱性条件下经由亲核取代反应的常规直接标记方法。

[0128] 适用于产生本发明显像剂的前体例子其中  $X^R$  包括氨基氧基、巯基、胺基、马来酰亚胺基或 N- 卤化乙酰基的那些。优选的选择性标记方法是使用肽的氨基氧基衍生物作为前体,如 Poethko et al [J. Nuc. Med., 45, 892-902 (2004)] 所教导的。然后该前体与放射性卤代苯甲醛合成子在酸性条件下(例如 pH 值 2-4) 缩合而产生经由稳定的脎醚键的所需放射性卤化剂。因此,优选  $X^R$  包括具有式  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-\text{NH}_2$  的氨基氧基。另一种优选的标记方法是当  $X^R$  包括巯基时,在中性条件下 (pH 6.5-7.5) 利用含放射性卤化马来酰亚胺基合成子将该巯基烷基化(例如 Toyokuni et al [Bioconj. Chem. 14, 1253-1259 (2003)] 所教导) 来标记含巯基的肽。

[0129] 另一种优选的标记方法是当  $X^R$  包括胺基时,在 pH 值为 7.5-8.5 下,该胺基与合成子 N- 琥珀酰亚胺基 4- $^{123}\text{I}$  碘代苯甲酸酯缩合而产生酰胺键连接产物。Vaidyanathan et al [Nucl. Med. Biol., 19(3), 275-281 (1992)] 和 Johnstrom et al [Clin. Sci., 103 (Suppl. 48), 45-85 (2002)] 教导了使用 N- 羟基琥珀酰亚胺基酯来标记肽。

[0130] 当放射性同位素包括氟的放射性同位素时,放射性氟原子可形成氟烷基或氟烷基氧基的一部分,因为烷基氟是抗体内代谢的。可利用  $^{18}\text{F}$ - 氟化物与具有良好离去基团的适当前体(例如烷基溴、甲磺酸烷基酯或甲苯磺酸烷基酯) 的反应经由直接标记来进行放射性氟化。另一方面,放射性氟原子可经由直接的共价键连接到芳环,例如苯环。对于该芳基体系,适宜的前体包括活性的硝基芳环、芳基重氮盐、或芳基三烷基铵盐。然而,对生物分子的直接放射性氟化对于敏感性官能团经常是有害的,因为这些亲核反应是利用无水  $^{18}\text{F}$  氟化物离子在强碱性条件下于极性的惰性溶剂中进行的。

[0131] 当第二实施方式的前体在碱性条件下不稳定时,对前体的直接放射性氟化不是优选的标记方法。在该情况下,优选的放射性氟化方法包括采用选择性地轭合到前体的放射性同位素标记合成子,如以上关于通常利用放射性卤素来标记所述的。

[0132] 引入  $^{18}\text{F}$  也可通过胺前体与烷基化剂例如  $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OMs}$  (其中 Ms 是甲磺酸根) 进行 N-烷基化反应来得到  $\text{N}-(\text{CH}_2)_3^{18}\text{F}$ , 通过  $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OMs}$ 、 $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OTs}$  或  $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$  与羟基进行 O-烷基化反应, 或者使巯基与  $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OMs}$  或  $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$  进行 S-烷基化反应。 $^{18}\text{F}$  还可如下被引入: 通过使 N-卤代乙酰基与  $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$  反应物进行烷基化反应, 得到  $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3^{18}\text{F}$  衍生物, 或者通过使 N-卤代乙酰基与  $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$  反应物进行烷基化反应, 得到  $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3^{18}\text{F}$ 。通过使含马来酰亚胺前体与  $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$  的反应也可将  $^{18}\text{F}$  引入。对于芳基体系, 由芳基重氮盐、芳基硝基化合物或芳基季铵盐进行  $^{18}\text{F}$  氟化物亲核取代反应是得到可用于耦合到前体的芳基  $^{18}\text{F}$  标记的合成子的合适途径。

[0133] 如 Kahn 等人 [J. Lab. Comp. Radiopharm. 45, 1045-1053 (2002)] 和 Borch 等人 [J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971)] 所教导, 其中  $\text{X}^{\text{R}}$  包括伯胺基的前体也可通过使用  $^{18}\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$  进行还原胺化来用  $^{18}\text{F}$  标记。这种方法还可用于芳基伯胺, 例如含苯基  $-\text{NH}_2$  或苯基  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  的化合物。

[0134] 一种特别优选的  $^{18}\text{F}$  标记肽基前体的方法是, 当  $\text{X}^{\text{R}}$  包括下式  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-\text{NH}_2$  的氨基氧基基团时, 该基团与  $^{18}\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$  在酸性条件下 (例如 pH 值 2-4) 缩合。该方法特别有利于对碱敏感的前体。

[0135] Bolton, J. Lab. Comp. Radiopharm. , 45, 485-528 (2002) 更进一步详细地描述了  $^{18}\text{F}$  标记的衍生物的合成路线。

[0136] 第二实施方式的非放射性试剂盒可任选地进一步包括另外的组分, 例如辐射防护剂、抗菌剂、防腐剂、pH 调节剂或填充剂。

[0137] 术语“辐射防护剂”是指通过俘获高反应性自由基 (例如由水射解而产生的含氧自由基) 而抑制降解反应 (例如氧化还原过程) 的化合物。本发明的辐射防护剂适宜地选自: 抗坏血酸、对氨基苯甲酸 (即 4-氨基苯甲酸)、龙胆酸 (即 2,5-二羟基苯甲酸) 及其与生物相容性阳离子形成的盐。术语“生物相容性阳离子”表示带正电荷的抗衡离子, 它与离子化的带负电荷的基团形成盐, 其中所述带正电荷的抗衡离子还是无毒的, 并因此适用于给药到哺乳动物体, 特别是人体。合适的生物相容性阳离子例子包括: 碱金属钠或钾; 碱土金属钙和镁; 以及铵离子。优选的生物相容性阳离子是钠和钾, 最优选钠。

[0138] 术语“抗菌防腐剂”是指可抑制潜在的有害微生物 (例如细菌、酵母或霉菌) 生长的试剂。抗菌防腐剂还可具有某些杀菌特性, 这取决于剂量。本发明的抗菌防腐剂的主要作用是在重构之后的放射性药物组合物 (即放射性诊断产品本身) 中抑制任何这类微生物的生长。但是, 在本发明非放射性试剂盒的一种或多种组分重构之前, 也可任选地采用该抗菌防腐剂来抑制潜在的有害微生物生长。合适的抗菌防腐剂包括: 对羟基苯甲酸酯类, 即对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯或对羟基苯甲酸丁酯或其混合物; 苯甲醇; 苯酚; 甲酚; 溴化十六烷基三甲基铵和硫柳汞。优选的抗菌防腐剂是对羟基苯甲酸酯类。

[0139] 术语“pH 调节剂”是指可用于确保重构试剂盒的 pH 在人或哺乳动物给药的可接受范围 (pH 约为 4.0-10.5) 内的化合物或多种化合物的混合物。合适的 pH 调节剂包括可药用缓冲剂, 例如三 (羟甲基) 甲基甘氨酸 (tricine)、磷酸盐或 TRIS [即三 (羟甲基) 氨基甲烷]; 以及可药用碱例如碳酸钠、碳酸氢钠或其混合物。当所用耦合物为酸式盐形式时, pH 调节剂可任选地被提供在单独的小瓶或容器中, 这样试剂盒使用者可调节 pH 作为多步

操作的一部分。

[0140] 术语“填充剂”是指可药用的增量剂，它在生产和冷冻干燥期间可有利于原料的处理。合适的填充剂包括无机盐例如氯化钠，以及水溶性糖或糖醇例如蔗糖、麦芽糖、甘露糖醇或海藻糖。

[0141] 优选的本发明的试剂盒是包括上述每类放射性同位素的优选前体即放射性金属离子、发射  $\gamma$  射线的放射性卤素或正电子发射放射性非金属的那些。

[0142] 本发明的试剂盒特别有益于被冷冻干燥的前体，并且该前体被设计成用于提供无菌无热原制剂。该试剂盒可能需要具有几个月的有效保存期限。并因此任何空气敏感性或吸附问题很可能加剧。当该试剂盒是用于制备包括放射性金属与合成配体的金属络合物的放射性药物时，优选的合成配体前体是包括结合金属的膦、巯基或异腈基团的那些。当放射性同位素是  $^{99m}\text{Tc}$  或  $^{95m}\text{Tc}$  时，优选的金属结合基团包括：替曲膦 (Tetrofosmin)；MIBI (1- 异氰基 -2- 甲氧基 -2- 甲基丙烷)；BAT (二氨基硫醇 N2S2 螯合剂) 例如托烷螯合剂钷合物 RODAT-1 [Meegalla et al, J. Med. Chem., 40, 9-17 (1997)]；或 MAG3 (N3S 巯基乙酰三甘氨酸)。特别优选的金属结合基团是替曲膦 (Tetrofosmin)。

[0143] 第二实施方式的试剂盒可任选地被配制成为多剂量试剂盒，其中配制所述的试剂盒，使得 4-30 单位病人剂量的放射性药物可得自一个试剂盒。多剂量试剂盒必须足够结实以使其经得起显著高于常规试剂盒的放射性水平，并经得起大于常规试剂盒的溶液体积。多剂量小瓶容器的适宜容积为 20-50cm<sup>3</sup>，优选容积为 20-40cm<sup>3</sup>，最优选容积为 30cm<sup>3</sup>。多剂量试剂盒包括足够的材料用于多病人剂量（例如至多  $^{99m}\text{Tc}$  100GBq/ 每小瓶），由此在适合临床情形的稳定制剂的使用寿命期间的各种时间间隔，能够将单位病人剂量如此抽入临床级注射器。将本发明多剂量试剂盒制成适用于以可重复方式获得 4-30，优选 6-24 这样的单位剂量放射性药物。

[0144] 按规定，该多剂量试剂盒需要能够经得起许多次封闭物穿刺同时保持无菌完整性，并且没有产生有害的封闭物微粒（“成核”），其可能分散并落入放射性药物组合物。已经显示本发明封闭物能够成功地经受住这样的多次穿刺。

[0145] 特别优选用于本发明试剂盒的合成配体前体是替曲膦 (tetrofosmin)。一种特别优选的替曲膦 (tetrofosmin) 试剂盒配方与 GE Healthcare 心脏显像剂 Myoview™ 一致，即冷冻干燥配方：

[0146]

替曲膦(Tetrofosmin)	0.23 mg
氯化亚锡二水合物	30 $\mu\text{g}$
磺基水杨酸二钠	0.32 mg
D-葡萄糖酸钠	1.0 mg
碳酸氢钠	1.8 mg
重构的 pH	8.3 - 9.1,

[0147] 将其在 10-ml 玻璃小瓶中用氮气 USP/NF 密封，用无菌高锝酸钠 ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 注射液 USP/Ph. Eur 重构而产生含有心脏成像用放射性药物  $^{99m}\text{Tc}$ - 替曲膦的溶液。

[0148] 替曲膦试剂盒可任选地包括如上所述的辐射防护剂。已经发现将抗坏血酸辐射

防护剂引入该试剂盒中可赋予以下优点：即所制备的<sup>99m</sup>Tc-替曲膦络合物的放射化学纯度(RCP)良好并且在制备后具有持续至多12小时的良好重构后稳定性,而不需要先前技术[Murray等人, Nucl. Med. Comm., 21, 845-849(2000)]和Myoview™包装用法说明书,两者都讲解了的空气添加步骤。这是一种有益的简化,因为它删除了一种加工步骤,这意味着少了一个操作并因此导致操作者的辐射剂量减少,也更快和更容易进行。在放射性药物学实践中,该空气添加步骤也是有些罕见的,并因此有可能不经意地将其遗漏的风险,随之产生对RCP的不利影响。

[0149] 用于本发明的含替曲膦试剂盒的适宜辐射防护剂浓度为0.0003-0.7摩尔,优选为0.001-0.07摩尔,最优选为0.0025-0.01摩尔。对于抗坏血酸,该相应的适宜浓度为0.05-100mg/cm<sup>3</sup>,优选为0.2-10mg/cm<sup>3</sup>,最优选为0.4-1.5mg/cm<sup>3</sup>。

[0150] 优选如此配制本发明含替曲膦试剂盒,以使用水或盐水重构时该溶液的PH值为8.0-9.2,最优选为8.0-8.6。这意味着,当辐射防护剂是抗坏血酸,即一种酸时,需要调节PH调节剂的量。为了确保该试剂盒的最优PH值以用于:替曲膦的<sup>99m</sup>Tc放射性标记、重构后的稳定性和患者给药适合性,这是必要的。一种用于30ml多剂量小瓶制剂的该试剂盒的优选配方剂如下所述:

[0151]

替曲膦 (Tetrofosmin)	0.69 mg,
氯化亚锡二水合物	90 µg,
磺基水杨酸二钠	0.96 mg,
D-葡萄糖酸钠	3.0 mg,
抗坏血酸	5.0 mg,
碳酸氢钠	11.0 mg,
用盐水重构的 pH	8.3 - 9.1.

[0152] 用于含替曲膦试剂盒的辐射防护剂优选自抗坏血酸及其具有生物相容性阳离子的盐。本发明辐射防护剂可在市场上从许多供应商购得。

[0153] 替曲膦是叔膦,并且其空气敏感性适度。因此含替曲膦试剂盒对于进入顶部空间气体的任何氧气都是特别敏感的。氧化成氧化膦基本上是不可逆的,并且影响该非放射性小瓶试剂盒的储藏期限。本发明人注意到顶部空间的含氧量并不仅仅是封闭物孔隙度的函数。因此,在冷冻干燥过程期间该封闭物容器密封的效力对于冷冻干燥试剂盒也是非常重要的。虽然本发明封闭物满足两个条件,然而许多碳氟化合物涂覆封闭物并不总是适用于冷冻干燥产品。ETFE涂层也有助于抑制前体吸附到封闭物,并且已经发现对于替曲膦这是特别有益的。

[0154] 这导致了一些显著的优点。首先,非放射性试剂盒的有效储藏期限可由35周延长至52周(当采用预处理封闭物时)。第二,Myoview™试剂盒通常在2-8℃下被运输以保护该试剂盒的性能。这是通过将该试剂盒包装在绝热容器内冰包中来实现的。利用本发明改进的封闭物和预处理加工,预期该试剂盒的稳定性足以在室温下(大约25℃)被运送,因此不需要另外的包装来保持冷却。

[0155] 在市场上可购得的用于与前体结合的大量放射性同位素源是来自一些供应商的

放射性同位素本身或放射性同位素发生器。这些包括卤化物离子例如  $^{123}\text{I}$ -碘化物或  $^{18}\text{F}$ -氟化物,或放射性金属离子例如  $^{111}\text{In}$ -氯化铟或  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -高锝酸盐。当放射性同位素是锝时,通常的锝起始原料是高锝酸盐,即锝是 Tc(VII) 氧化态的  $\text{TcO}_4$ 。高锝酸盐本身不易于形成金属络合物,因此锝络合物的制备通常需要加入适当的还原剂例如亚锡离子来通过将氧化态锝还原成更低价氧化态以促进络合作用,通常是 Tc(I) 到 Tc(V)。溶剂可以是有机的或水性的或其混合物,并且优选为生物相容性载体。生物相容性载体及其优选方面如上所述。

[0156] 其它放射性同位素可经由标准方法获得 [McQuade et al, Curr. Med. Chem., 12(7), 807-818(1995); Finn 等人的“正电子发射断层显像术的原理和实践”, R. L. Wahl 等人 (Eds), 第一章, 第 1-15 页 (2002) 和 Elliott 等人“放射性药理学”, 第三版, C. B. Sampson (Ed), 第二章, 第 19-29 页 (1999)]。

[0157] 第三方面,本发明提供了制备第一实施方式的显像剂产品的方法,该方法包括:

[0158] (i) 第二实施方式的前体;与

[0159] (ii) 第一实施方式放射性同位素供给物;

[0160] 在第一实施方式的密封容器或独立反应容器中反应,紧接着将反应产物转移到第一实施方式的密封容器。

[0161] 该方法的前体反应物 (i) 的优选特征如第二实施方式所述。该方法的放射性同位素源反应物 (ii) 如关于第一实施方式和第二实施方式所述。优选该方法如此进行,以使该前体以第二实施方式试剂盒的方式供给。供给放射性同位素优选为将其提供在生物相容性载体中,如第一实施方式中所述。优选地,在权利要求 1-6 所述的密封容器中实施该制备方法,所以转移步骤不是必要的。

[0162] 当该放射性同位素是正电子发射体时,该制备方法(即反应和/或反应产物的转移)是利用自动合成仪来进行的。

[0163] 特别期望需要加热来制备显像剂产品的放射性药物制备可受益于使用本发明封闭物或试剂盒,因为加热可加大封闭物相互作用和/或从封闭物滤去杂质的可能性。

[0164] 第四方面,本发明提供采用第一实施方式中所述封闭物来密封容器的用途,该容器包括:

[0165] (i) 第一实施方式的放射性药物组合物;或

[0166] (ii) 第二实施方式的试剂盒。

[0167] 优选的放射性药物和试剂盒分别如第一实施方式和第二实施方式中所述。优选的封闭物如第一实施方式中所述。当放射性药物组合物的放射性同位素是正电子发射体时,优选该容器形成自动合成仪装置的一部分。自动合成仪装置的优选方面如上所述。人们认为采用该封闭物用于放射性药物应用的优点在以前没有得到认可。

[0168] 通过以下详述的非限制性实施例来说明本发明。实施例 1 显示对于含替曲膦的试剂盒,许多封闭物具有小于理想的性能,而本发明的封闭物提供了重大改进。实施例 2 显示如何能够通过预处理来除去溶解的氧气以及用氮置换来再进一步改进本发明的该封闭物。实施例 3 显示采用本发明的封闭物制备的冷冻干燥的含替曲膦的试剂盒的 RCP 性能与参比 Myoview™ 试剂盒(未涂覆塞子)相同。这显示由于该 ETFE 涂覆封闭物,没有新的放射性杂质。实施例 4 显示本发明的封闭物组合适用于多剂量放射性药物小瓶。实施例 5 提供了改进的预处理方法以使本发明密封小瓶中顶部空间氧气水平在储藏期限期间减至最小。实

实施例 6 显示本发明封闭物具有用于冷冻干燥放射性药物试剂盒的优点。

[0169] 图 1 示出了市售 Flurotec™ 涂覆小瓶封闭物的密封面积。图 2 示出了作为制备后储藏时间的函数的顶部空间氧气的结果。

[0170] 实施例 1 : 冷冻干燥的含替曲膦试剂盒的封闭物

[0171] 评估了以下封闭物 :

[0172] 表 1

[0173]

封闭物 <sup>§</sup>	配方	构型	形状*	涂层	组合物 <sup>§</sup>
1	4432/50	1178	A	无	氯丁基
2	4588/40	1178	A	无	氯丁基/ 异戊二烯
3	D777-1	V10-F451 W	B	Flurotec™	IIR
4	D777-1	V10-F597 W	B	Flurotec™	IIR
5	D21-7S	V10-F451 W	B	Flurotec™	氯丁基
6	D21-7S	V10-F597 W	B	Flurotec™	氯丁基
7	FM259/0	V9154	A	Omniflex Plus™	溴丁基
8	FM259/0	V9172	B	Omniflex Plus™	溴丁基
9	Ph701/40	F1018	B	无	氯丁基
10	4416/50	S87T	A	无	溴丁基
11	B0344C	PT23	A	Elastoshield™	氯丁基
12	B0344C	PT24	A	Elastoshield™	氯丁基
13	GR02019900	SL 13619		无	氯丁基
14	6720GC 5	C1558	A	无	溴丁基

[0174] <sup>§</sup>由供应商得到的商品封闭物 :1、2、9 和 10 West Pharma ;3-6 Daikyo ;7 和 8 Helvoet ;11 和 12 Itran-Tomkins ;13 密封线和 14 Stelmi。

[0175] \*A 形 = 双腿 ( 双气孔 )

[0176] \*B 形 = 圆顶形 ( 单气孔 )

[0177] <sup>§</sup> IIR = 异丁烯 - 异戊二烯共聚物

[0178] 利用表 1 的封闭物 1-14 制备替曲膦试剂盒冷冻干燥制剂 ( 根据第二实施方式中列举的 Myoview™ 配方 )。在试剂盒制备后的各时间间隔测定替曲膦含量和顶部空间气体的含氧量。通过用纯氮气清洗小瓶以及使流出气体穿过电化学氧检测器来测量顶部空间的含氧量。集成的信号给出了总含氧量。该结果与现有商用 Myoview™ 产品 ( 其具有未涂覆氯丁基封闭物 West 配方 PH701/45 红棕色, 形状 1178 ) 的对比被总结在表 2 中 :

[0179] 表 2 : 封闭物测试结果对比

[0180]

封闭物	结果
1	没有替曲膦损失减少的迹象
2	没有替曲膦损失减少的迹象
3	在应激条件下在 6 周后关于稳定性有不合格的氧物质。
4	在应激条件下在 6 周后关于稳定性有不合格的氧物质。
5	在应激条件下在 6 周后关于稳定性有合格的氧物质。
6	在应激条件下在 6 周后关于稳定性有不合格的氧物质。
7	由于封闭物的胀崩因而初始氧 (LT 10 $\mu$ l) 不合要求。
8	由于封闭物的胀崩因而初始氧 (LT 10 $\mu$ l) 不合要求。
9	未减少替曲膦损失, 初始含氧量太高。
10	未减少替曲膦损失, 初始含氧量太高。
11	由于封闭物的胀崩因而初始氧 (LT 10 $\mu$ l) 不合要求。
12	由于封闭物的胀崩因而初始氧 (LT 10 $\mu$ l) 不合要求。
13	未减少替曲膦损失, 初始含氧量太高。
14	未减少替曲膦损失, 初始含氧量太高。

[0181] 实施例 2 :封闭物预处理

[0182] 通过在两种不同条件下在干热烘箱中加热来预处理 ETFE 涂覆封闭物 (实施例 1 的封闭物 #5), 该条件是在 123°C 15 小时和在 80°C 20 小时。使封闭物冷却, 然后包装在聚乙烯袋中并消毒 (采用  $\gamma$  辐射)。在 1-2 天内采用塞子密封空玻璃小瓶 (以防止重新吸附氧气进入塞子)。在各时间间隔测量小瓶顶部空间气体中的含氧量, 并发现其处于非常低且稳定的水平 (密封后 11 周以内低于 2  $\mu$  l)。

[0183] 实施例 3 :封闭物用于放射性药物用途的适宜性

[0184] 采用具有 #5 封闭物的实施例 1 的冷冻干燥药盒。用 99mTc 高锝酸盐于盐水中 (8ml, 1.1GBq/ml) 来重构该试剂盒并且在室温下培养 15 分钟。然后在 12 小时时间期间进行 HPLC 分析研究: 与具有目前未涂覆塞子的 Myoview 相比, 制造有新塞子的 Myoview10ml 产品中是否有任何新的和 / 或不同的放射化学峰。没有观察到峰数量和峰大小的差异。该塞子的机械性能或物理外观没有受到重构的影响。

[0185] 实施例 4 :用于多用放射性药物小瓶的封闭物的适宜性

[0186] 给 36 个小空瓶安装来自实施例 1 的第三批不同的 #5 封闭物的封闭物 (每批 12 小

瓶)。对每批封闭物进行欧洲药典碎裂实验,其包括用皮下针在 4 个不同穿刺位置穿刺。全部封闭物合格。在另一实验中,安装有 #5 封闭物的 6 个小瓶被针(规格 21G)穿刺 35 次。松散的碎片数仍然在欧洲药典要求内。

[0187] 实施例 5 :对封闭物的备选预处理

[0188] 将 ETFE 涂覆的封闭物(实施例 1 的 #5 封闭物)进行清洗并且在 Fedegari 高压釜中进行干燥处理。在该循环周期的清洗部分之后,有 2 分钟的蒸汽注射和 105℃ 持续 10 分钟的加热阶段。该循环周期的下一个部分是在 200 毫巴的真空下干燥 10 分钟,在该时间期间,温度从 105℃ 下降到 60℃ 左右。从高压釜腔室中取出的全部封闭物是干燥的。采用该封闭物密封实施例 2 中所述的空玻璃小瓶。结果示于图 2 中。

[0189] 实施例 6 :冷冻干燥放射性药物试剂盒封闭物的适宜性

[0190] 采用实施例 1 的 #5 封闭物,如第二方面所述来制备冷冻干燥 Myoview™30ml 试剂盒。对两批小瓶(每批约为 21,500 个)进行 100% 的外部检查。如果在封闭物周围可见冷冻干燥粉末,则该小瓶不合格。由于封闭物缺陷而不合格的小瓶数目显著地低于成批 Myoview™10ml 试剂盒上采用常规未涂覆封闭物(PH701/45 红棕色)时。对于第一批,采用 #5 封闭物被拒绝的小瓶数是 73 个,而对于第二批是 103 个。这表示废品率约为 0.3-0.5%。常规未涂覆封闭物由于塞子失效而致的废品率约为 2%。

Flurotec™ 封闭物的密封区域

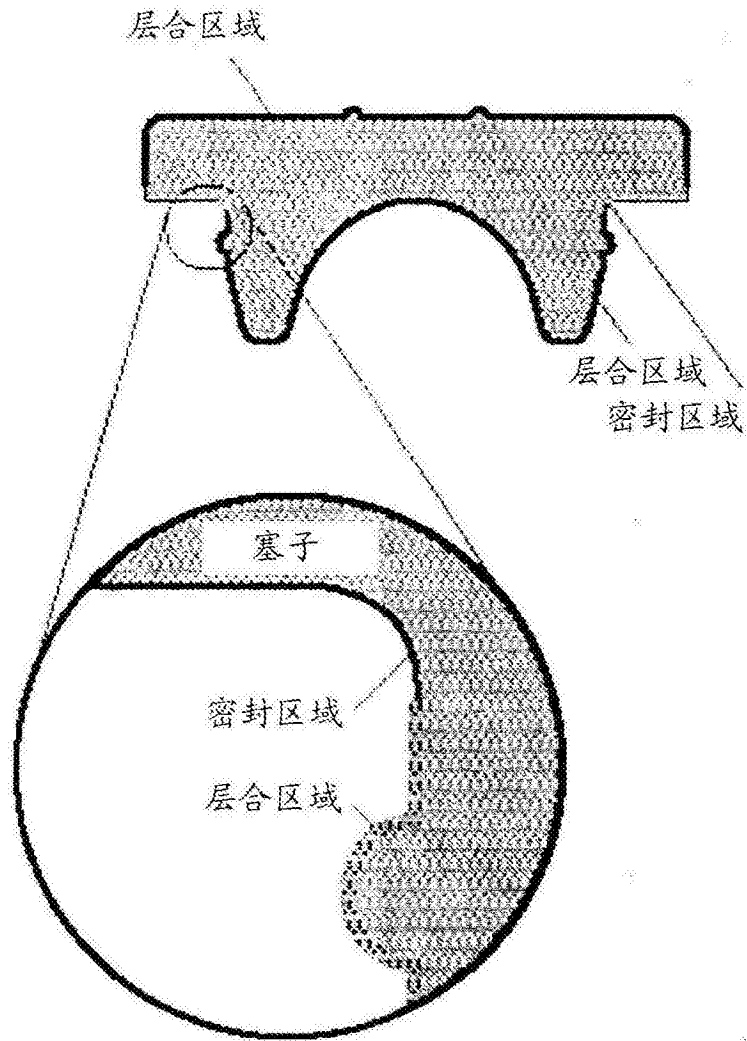


图 1

实施例5的预处理封闭物的顶部空间氧气( $\mu\text{L}$ )

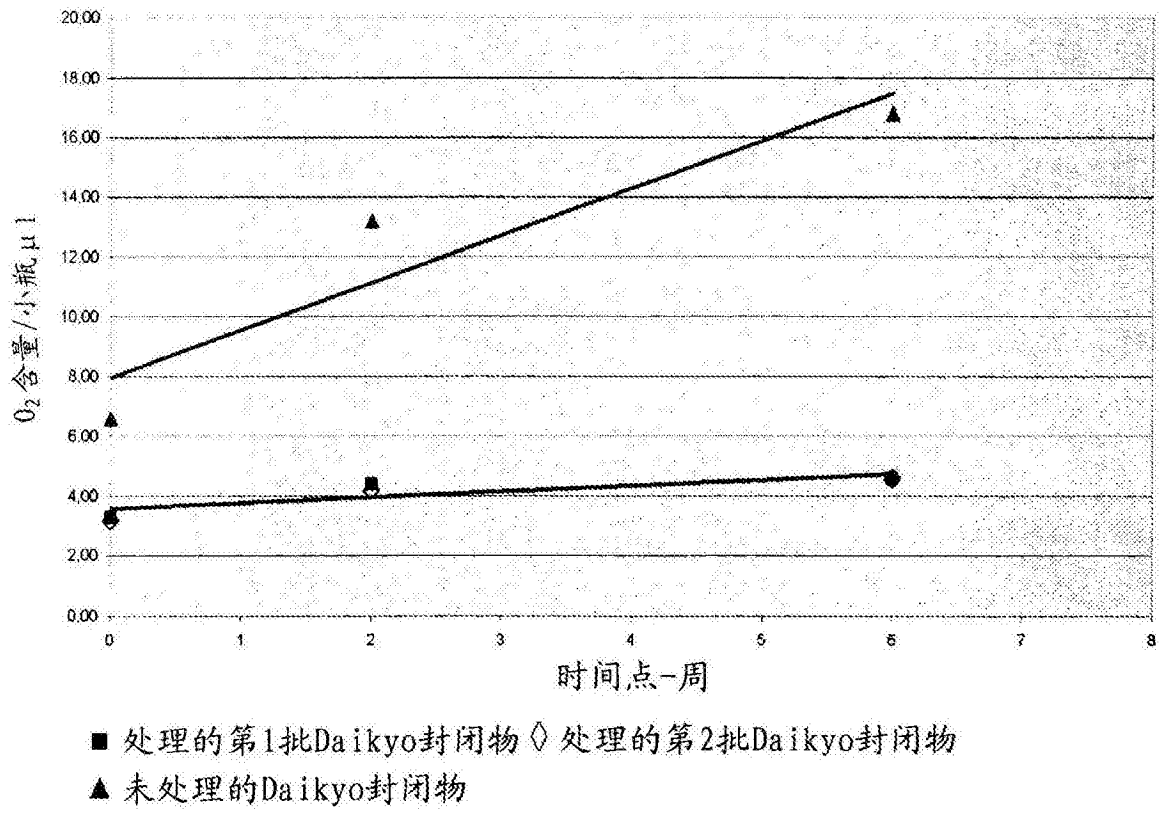


图 2