

---

Octrooiraad



[10] A **Terinzagelegging** [11] **7605274**

Nederland

[19] NL

---

- [54] **Werkwijze voor het bereiden van een dispersie waaruit een injecteerbaar radiofarmaceutisch aftastmiddel kan worden bereid, werkwijze voor het bereiden van een injecteerbaar radiofarmaceutisch aftastmiddel en werkwijze voor het afbeelden van het reticulo-endotheliaal systeem.**
- [51] Int.Cl<sup>2</sup>.: A61K29/00.
- [71] Aanvrager: Byk-Mallinckrodt Chemische Produkte GmbH, te Dietzenbach-Steinberg, Bondsrepubliek Duitsland.
- [74] Gem.: Ir. F.X. Noz c.s.  
Algemeen Octrooibureau  
Boschdijk 155  
Eindhoven.
- 

- [21] Aanvraag Nr. 7605274.
- [22] Ingediend 18 mei 1976.
- [32] Voorrang vanaf 27 mei 1975.
- [33] Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- [31] Nummer van de voorrangsaanvraag: 581315.
- [23] --
- [61] --
- [62] --
- 

- [43] Ter inzage gelegd 30 november 1976.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Aanvrager: Byk-Mallinckrodt Chemische Produkte GmbH, Dietzenbach-Steinberg,  
Bondsrepubliek Duitsland.

Korte aanduiding: werkwijze voor het bereiden van een dispersie waaruit een  
injecteerbaar radiofarmaceutisch aftastmiddel kan worden  
5 bereid, werkwijze voor het bereiden van een injecteerbaar  
radiofarmaceutisch aftastmiddel en werkwijze voor het af-  
beelden van het reticulo-endotheliaal systeem.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het bereiden van  
10 een dispersie waaruit een injecteerbaar radiofarmaceutisch aftastmiddel kan wor-  
den bereid. De uitvinding heeft tevens betrekking op een werkwijze voor het be-  
reiden van een injecteerbaar radiofarmaceutisch aftastmiddel (scanning agent)  
en op een werkwijze voor het afbeelden van het reticulo-endotheliaal systeem  
waarbij eenscintillatie-aftastmiddel intraveneus wordt geïnjecteerd waarna het  
15 systeem wordt afgetast.

Technetium-99m zwavelcolloïden worden toegepast als scintillatie-aftast-  
middelen om het reticulo-endotheliaal systeem, in het bijzonder de lever en de  
milt af te beelden. Het zijn ideale aftastmiddelen voor het bepalen van de af-  
meting, vorm en anatomische positie van de lever. Zwavelcolloïdedeeltjes worden  
20 gefagocyteerd door de Kupffer cellen van de lever. In tegenstelling met radio-  
farmaceutica die snel worden geëxcreteerd door de lever blijven de gefagocyteer-  
de zwavelcolloïdedeeltjes gefixeerd door de Kupffer cellen tijdens de aftastpe-  
riode zodat zij geschikt zijn voor een technisch uniformere afbeelding van de  
lever. Gebieden van de leveraftasting met vuldefecten (verkleinde radio-activi-  
25 teit) wijzen op de mogelijkheid van hepatische anomalieën. Het is mogelijk door  
aftasten een therapeutisch regime van een gediagnosteerde hepatische laesie te  
volgen.

Net als in de lever worden de zwavelcolloïden gefagocyteerd door de  
reticulo-endotheliale cellen van de milt. Het afbeelden van de milt is klinisch  
30 van belang in het bijzonder bij het ontdekken van vergroting van de milt. Deze  
accumulatie in de milt is van klinisch belang omdat miltvergroting vaak verge-  
zeld gaat van of een resultaat is van miltvergroting. Net als het aftasten van  
de lever kan het aftasten van de milt worden toegepast als aanvulling om de re-  
sultaten van therapeutische behandelingen aan te tonen.

35 Bekende werkwijzen voor het bereiden van technetium zwavelcolloïden

76 05 27 4

zijn gedurende vele jaren op grote schaal toegepast. Deze zijn traditioneel direct bereid door zwavelwaterstof te borrelen door een aangezuurde oplossing natriumpertechneetaat waarna de pH van 5 tot 7 wordt verhoogd. Gedeeltelijk in verband met de giftigheid van niet omgezet zwavelwaterstof en ten tweede om  
5 de bereiding van technetium zwavelcolloïde uit commerciële inrichtingen mogelijk te maken werd een tweede directe bereiding verzonnen. Bij deze bereiding wordt een natriumpertechneetaatinjectie aangezuurd met een mineraal zuur toegevoegd aan natriumthiosulfaat en de oplossing wordt verwarmd. Een technetium zwavelcolloïde wordt gevormd dat wordt gebufferd op 5-7 en dat wordt gestabi-  
10 liseerd met gelatine. Commerciële inrichtingen die deze werkwijze toepassen, zoals beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.683.066 maken het noodzakelijk dat de uitvoerder een aantal stappen uitvoert en drie afzonderlijke reactiehouders toepast. Verdere werkwijzen voor het bereiden van technetium zwavelcolloïden vindt men beschreven in de Amerikaanse octrooischriften  
15 3.810.976 en 3.720.761.

Alhoewel deze werkwijzen geschikt zijn voor klinische toepassing is hun bruikbaarheid wat beperkt omdat dergelijke methoden tijdrovend zijn en/of een groot aantal processtappen vereisen uit te voeren door de technicus waardoor fouten kunnen worden geïntroduceerd en de nauwkeurigheid van het produkt  
20 kan worden beïnvloed. In de handel verkrijgbare inrichtingen bevatten gewoonlijk een groot aantal reagentia en hun klinische toepassing maakt het noodzakelijk dat de uitvoerder vele tijdrovende handelingen uitvoert bij het bereiden van de reagentia.

Daarom zal een farmaceutisch preparaat dat snel radio-actief gemarkeerd kan worden in minder processtappen uit te voeren door een technicus, een grote vooruitgang betekenen.  
25

De uitvinding nu voorziet in een oplossing voor dit probleem. Met de werkwijze volgens de uitvinding verkrijgt gemakkelijk een dispersie waaraan slechts nog een radionuclide behoeft te worden toegevoegd om een radio-actief  
30 gemarkeerde dispersie te verkrijgen die geschikt is om als aftastmiddel te worden geïnjecteerd. De werkwijze volgens de uitvinding heeft het kenmerk, dat een stannozwavelcolloïdedispersie in een waterige bufferoplossing wordt bereid.

Zoals men kan zien is een dergelijk reagens veiliger, betrouwbaarder en gemakkelijker toe te passen. Het colloïde kan sneller worden bereid aangezien  
35

76 05 27 4

meerdere toevoegingen van verschillende reagentia worden vermeden. Verwarmen is niet noodzakelijk en bovendien behoeft geen giftig zwavelwaterstofgas te worden toegepast.

De uitvinding voorziet verder in een werkwijze voor het bereiden van een met technetium gemarkeerde dispersie. Zoals reeds aangegeven voorziet de uitvinding tevens in een werkwijze voor het toepassen van de zo verkregen gemarkeerde dispersie.

De eerste stap bij een voorkeursuitvoeringsvorm van de werkwijze volgens de uitvinding bestaat uit het bereiden van een zwavelcolloïde door zwavel vrij te maken uit een farmaceutisch aanvaardbaar thiosulfaat met behulp van een farmaceutisch aanvaardbaar zuur. Geschikte thiosulfaten zijn alkali-metaalthiosulfaten, in het bijzonder van natrium, kalium of lithium. Men kan ook ammoniumthiosulfaat toepassen. Het verdient de voorkeur natriumthiosulfaat toe te passen in verband met de gemakkelijke bereiding en de gemakkelijke verkrijgbaarheid.

Geschikte zuren die men bij deze stap kan toepassen zijn alle farmaceutisch aanvaardbare zuren waardoor zwavel wordt vrijgemaakt uit thiosulfaat. Voorbeelden van dergelijke zuren zijn zoutzuur, zwavelzuur, fosforzuur of salpeterzuur. De voorkeur wordt gegeven aan zwavelzuur en zoutzuur. Het zuur wordt in een hoeveelheid toegepast die voldoende is om de vrijmaking van zwavel uit het thiosulfaat te bewerkstelligen. Gewoonlijk bedraagt de vereiste hoeveelheid zuur om het zwavel vrij te maken evenveel als protonconcentraties van  $10^{-5}$  M. Het verdient echter de voorkeur een overmaat van de vereiste stoichiometrische hoeveelheid toe te passen.

Deskundigen zal het zondermeer mogelijk zijn de reactieomstandigheden zoals de reagensconcentratie, het toevoegen van reagentia en de temperatuur te regelen om een goede samenstelling en bereiding van het zwavelcolloïde te verkrijgen.

Bij de volgende stap wordt een stannozout in contact gebracht met het zwavelcolloïde en de thiosulfaatontledingsprodukten waarbij een stannozwavelcolloïde wordt gevormd. Ieder farmaceutisch aanvaardbaar stannozout kan worden toegepast zoals stannohaliden, in het bijzonder stannochloride, stannojodide, stannobromide, stannofluoride. Ook kunnen farmaceutisch aanvaardbare stannozouten zoals stannohydraat, stannosulfaat, stannonitriet, stannohydroxyde, stannooxyde, stannosulfide, stannohydride, stannosulfaat of stannofosfaat worden toegepast. Gewoonlijk wordt 0,1 tot 1 mol van het stannozout toegepast per

7505 274

mol thiosulfaat-zout. Bij de volgende stap wordt een buffer toegevoegd. Geschikte waterige bufferoplossingen om het reactiemengsel te bufferen op een pH van 3-5 zijn deskundigen bekend. Men kan bijvoorbeeld een bufferoplossing met glycine en natriumhydroxyde toepassen. Men kan ook een buffer met natriumacetaat en azijnzuur of een buffer van natriumbifosfaat en natriumhydroxyde toepassen. Verdere geschikte buffers vindt men beschreven in Remington's Practice of Pharmacy, elfde uitgave, bladzijden 170-171.

Als volgende stap wordt bij voorkeur een stabiliseringsmiddel toegevoegd om de chemische en fysische eigenschappen van de colloïdedeeltjes te beschermen. De stabilisator stabiliseert de deeltjes in de waterige bufferoplossing en beschermt hun fysische en chemische eigenschappen tijdens hun normale bewaartijd of verouderingsperiode.

Geschikte stabiliseringsmiddelen zijn alle farmaceutisch aanvaardbare materialen die het stannozwavelcolloïde in de waterige bufferoplossing stabiliseren en/of de verslechtering daarvan goed tegengaan tijdens het lyofiel maken en verouderen en bewaren daarna. Daartoe behoren koolhydraten, organische zuren, aminozuren, alcoholen of mengsels daarvan.

Voorbeelden van geschikte koolhydraten zijn suikers zoals monosachariden en disachariden en niet-suikers zoals polysachariden. Monosachariden zijn suikers met drie of meer koolstofatomen die door hydrolyse niet verder kunnen worden gesplitst. Disachariden zijn suikers die onder de invloed van hydrolyse worden gesplitst in twee moleculen monosachariden. De polysachariden zijn o.a. suikers waaruit men door hydrolyse drie, vier of meer monosachariden en een groot aantal verwante stoffen verkrijgt met een nauwe chemische verwantschap aan suikers aangezien door hydrolytische verandering deze stoffen kunnen worden omgezet in vele moleculen glucose of andere monosachariden.

Specifieke voorbeelden van monosachariden zijn triosen, tetrosen, pentosen, hexosen. Meer specifieke voorbeelden zijn glycerose, erythrose, threose, arabinose, xylose, ribose, lyxose, dextrose, levulose, sorbose, galactose, mannose etc. Specifieke voorbeelden van disachariden zijn sucrose, lactose, maltose, isomaltose, trehalose, cellobiose, gentiobiose, melibiose, glucoxylose, primeverose, vicianose.

Voorbeelden van geschikte polysachariden zijn trisachariden, tetrasachariden, zetmeel, gomsoorten, celluloses en dergelijke. Specifieke voorbeelden zijn raffinose, gentianose, melezitose, stachyose, dextrines, insuline, glyco-

76 05 27 4

geen, galactosaan, mannosaan, natuurlijke gomsoorten, pentosanen, mucilages en pectine verbindingen.

Bij voorkeur toegepaste suikerverbindingen zijn dextrose en lactose.

5 Verdere voorbeelden van geschikte koolhydraten vindt men in Remington's Practice of Pharmacy, elfde uitgave, bladzijden 1019-1032.

Alle farmaceutisch aanvaardbare organische zuren en zouten daarvan kunnen bij de uitvinding worden toegepast. Monocarbonzuren kunnen worden weergegeven met formule  $\text{RCOOH}$  waarin R een alifatische, acyclische of aromatische groep voorstelt. Geschikte alifatische zuren zijn zuren met 1-30, bij voorkeur 1-10 koolstofatomen zoals mierenzuur, azijnzuur, propionzuur, boterzuur, valerianaanzuur, 10 sorbinezuur, capronzuur, enantinezuur, caprylzuur, pelargonzuur, caprinezuur, laurinezuur, myristinezuur, ascorbinezuur, palmitinezuur en stearinezuur. Men kan ook organische zuren met vertakte keten toepassen zoals isoboterzuur of isolaurinezuur. Men ook dicarbonzuren toepassen met maximaal 20, bij voorkeur 15 2-10 koolstofatomen zoals oxaalzuur, malonzuur, barnsteenzuur, glutaarzuur, adipinezuur, pimelinezuur, suberinezuur, azelaïnezuur, sebacinezuur enz. Men kan ook tricarbonzuren met maximaal 20 koolstofatomen, bij voorkeur 3-10 koolstofatomen toepassen zoals citroenzuur.

20 Het verdient de voorkeur citroenzuur, ascorbinezuur, glutaarzuur of barnsteenzuur toe te passen.

Aminozuren die kunnen worden toegepast zijn bijvoorbeeld alifatische aminozuren, aromatische aminozuren, zwavel bevattende aminozuren, heterocyclische aminozuren en dergelijke. Specifieke voorbeelden zijn bijvoorbeeld glycine, alanine, serine, threonine, valine, leucine, isoleucine, fenylalanine, tyrosine, cysteine, cystine, methionine, tryptofaan, proline, hydroxyproline, aspartinezuur, glutaminezuur, histidine, lysine, arginine en dergelijke. De voorkeur wordt gegeven aan glycine. 25

Verdere voorbeelden vindt men in Remington's Practice of Pharmacy, elfde uitgave, bladzijden 929-939.

30 Alle farmaceutisch aanvaardbare alifatische of aromatische mono- of polyalcoholen met 6 of meer koolstofatomen, bij voorkeur met 6-12 koolstofatomen, kunnen ook worden toegepast. Daarbij behoren sorbitol, mannitol en dergelijke.

Polyvinylpyrrolidon kan ook worden toegepast.

35 De hoeveelheid stabiliseringsmiddel die bij de uitvinding wordt toege-

76 05 27 4

past kan gemakkelijk door deskundigen worden bepaald. Gewoonlijk is dit een hoeveelheid waarmee de stannozwavelcolloïdale deeltjes in de waterige bufferoplossing effectief kunnen worden gestabiliseerd en waarmee de verslechtering van de fysische en chemische eigenschappen tijdens het lyofiel maken en het

5 daaropvolgend normaal bewaren kunnen worden tegengegaan. Gewoonlijk is dit een hoeveelheid van 1 tot 800 maal het gewicht van de gedispergeerde stoffen, bij voorkeur van 10 tot 650 maal dit gewicht. Bij organische zuren zoals citroenzuur en barnsteenzuur wordt bijvoorbeeld een hoeveelheid van ongeveer 10 tot ongeveer 400 maal de gewichtshoeveelheid stannozwavelcolloïde toegepast.

10 Bij koolhydraten zoals lactose wordt een hoeveelheid van ongeveer 5 maal tot ongeveer 500 maal het gewicht van de gedispergeerde stannozwavelcolloïdale deeltjes toegepast.

Bij aminozuren zoals glycine wordt een hoeveelheid van ongeveer 10 maal tot 600 maal het gewicht van het gewicht van de gedispergeerde stannozwavelcolloïdale deeltjes toegepast.

15

Aminozuren zoals glycine en koolhydraten zoals dextrose en lactose worden het liefst toegepast.

Het verdient in het bijzonder de voorkeur aminozuren toe te passen aangezien deze als buffer werken en als stabilisator.

20 Een andere werkwijze voor het bereiden van nieuwe samenstellingen volgens de uitvinding bestaat uit het gelijktijdig laten reageren van het thiosulfaat, het zuur en het stannozout.

Gewoonlijk bedraagt de concentratie van het gedispergeerde stannozwavelcolloïde in de waterige bufferoplossing ongeveer 0,001 tot ongeveer 1,0%, bij voorkeur 0,01-0,1% per gewicht/volume gebaseerd op het totaalvolume van de dispersie. De gemiddelde deeltjesgrootte bedraagt ongeveer 1  $\mu$  tot ongeveer 1  $\mu$ .

25

Na het bereiden van de waterige dispersie wordt deze bij voorkeur lyofiel gemaakt of gevriesdroogd om het water te verwijderen en om een gelyofiliseerd produkt te verkrijgen. Een dergelijke werkwijze zorgt gedurende een lange tijdsperiode voor een stabiel produkt. Wanneer het produkt moet worden toegepast kan het gemakkelijk worden gereconstitueerd.

30

Wanneer het lyofiel gemaakt produkt klaar is voor verder gebruik kan het worden gemarkeerd bijvoorbeeld door toepassing van een pertechneetaatinjectie verkregen uit iedere steriele generator van het type zoals bijvoorbeeld be-

35

7805274

schreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.369.121. In praktijk wordt volgens steriele en antiseptische omstandigheden een eluaat van technetium 99m, verkregen uit een steriele technetiumgenerator van het hierboven aangegeven type, geïnjecteerd in de houder waarin zich het lyofiel gemaakte produkt bevindt. Alhoewel de aard van de markeringsreactie niet geheel duidelijk is wordt verondersteld dat een reductie van de waardigheid van het technetium plaatsvindt onder gelijktijdige vorming van een met technetium gemarkeerd colloïde. De gemarkeerde dispersie is dan klaar voor injectie.

Het gemarkeerde technetiumzwavelcolloïde kan met succes worden toegepast bij het aftasten (scanning) van de lever volgens op zich bekende wijze. Na bijvoorbeeld intraveneuse injectie van een van te voren berekende dosering van ongeveer 1 tot 3 millicurie van technetium-99m zwavelcolloïde wordt de patiënt in een op de rug liggende positie gebracht. Voor de injectie behoeft de patiënt niet behandeld te worden. Ongeveer 15 minuten na de injectie wordt met aftasten begonnen. Gewoonlijk worden drie aftastposities verkregen, anterior, rechts zijdelings en posterior.

Het technetium-99m zwavelcolloïde kan ook met succes worden toegepast bij het aftasten van de milt. Na intraveneuse toediening van het technetiumzwavelcolloïde kan dezelfde algemene werkwijze als toegepast voor het aftasten van de lever worden uitgevoerd. De aftastaanzichten omvatten normaliter een anterior, linker laterale en een posterior positie. Wanneer het een vergrote milt betreft kan men een schuin aanzicht of schuine aanzichten maken om de lever en de milt te onderscheiden.

De uitvinding wordt toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden waarin de delen per gewicht zijn aangegeven voorzover niet nader vermeld.

VOORBEELD I

103 Ml 5 N HCl wordt toegevoegd aan 15,4 ml natriumthiosulfaat.5H<sub>2</sub>O (100 mg/ml). Zodra de reactie volledig is worden 92,8 ml stannochloride.2H<sub>2</sub>O (10 mg/ml) toegevoegd. Na het bereiden van het stannozwavelcolloïde worden 387 ml N NaOH en 3465 ml 2 N glycine toegevoegd als stabilisator en buffer om de pH op 3,2-3,5 in te stellen. 481 Ml water worden toegevoegd om het volume op 4544,2 ml te brengen.

Deze dispersie wordt dan onderverdeeld in 4540 houders van 1 ml, ieder met de volgende inhoud:

76 05 27 4



<u>Bestanddelen</u>	<u>Milligram/milliliter</u>
HCl	4,75
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> .5H <sub>2</sub> O	0,34
NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	105,0
Natriumhydroxyde	3,42
SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	0,204

5  
10 De deeltjesgrootte van het colloïde is minder dan ongeveer 1  
diameter. Er zijn theoretisch ongeveer  $4 \times 10^7$  zwaveldeeltjes per milliliter  
zwavelcolloïde oplossing aanwezig.

15 Iedere houder wordt in een vacuum sublimator gebracht en de productietemperatuur wordt verlaagd totdat vriezen optreedt. De sublimator wordt gecueerd en daarna wordt het produkt onder vacuum gehouden totdat een stabiele  
15 produkttemperatuur van ongeveer 0°C is verkregen (ongeveer 16 uren).

Wanneer zij gebruikt moeten worden, worden de houders geconstitueerd en gemarkeerd met pertechnetaat onder toepassing van het eluaat van technetium-99m zoals verkregen uit een technetiumgenerator.

#### VOORBEELD II

20 Met Tc-99m gemarkeerde zwavelcolloïde dispersie volgens voorbeeld I wordt intraveneus toegediend aan laboratoriumdieren. Een hoeveelheid gelijk aan of meer dan 80% van de toegediende radio-activiteit slaat neer binnen in de reticulo-endotheliale cellen van de lever, 15% of minder in de milt en 10% of minder in het beenmerg. Deze hoeveelheden zijn vastgesteld door de proefdieren  
25 te injecteren met de gemarkeerde colloïdale dispersie, door 15-30 minuten te wachten voor de neerslagvorming, door doden van de dieren door een overdosering van een algemeen verdovend middel, door dissectie en verwijderen van de van belang zijnde organen en door bepalen van het radio-activiteitsgehalte van deze organen.

30 De weefsel verdelingsbepalingen, zoals hierboven beschreven, zijn gecontroleerd met behulp van scintigraafopnamen door aftasten van konijnen gedoseerd met de radio-isotopisch gemarkeerde Tc-99m zwavelcolloïdedispersie. De scintofoto's die men verkrijgt lieten duidelijk zien dat het belangrijkste orgaan waar de afzetting optrad de lever was, gevolgd door de milt en wat been-  
35 merg.

7605274

VOORBEELD III

10 ml 1 N zoutzuur wordt verwarmd tot ongeveer 100°C gedurende 1 minuut, dan worden 3,0 ml natriumthiosulfaatpentahydraat (10 mg/ml) toegevoegd en dan wordt gedurende 8 minuten op 100°C verwarmd. Dan worden snel 12,5 ml 4 N natrium-  
5 acetataat toegevoegd. Dan wordt gedurende nogmaals 4 minuten verwarmd, daarna wordt tot kamertemperatuur afgekoeld. Dan worden 2,0 ml stannochloridedihydraat (6 mg/ml) opgelost in 1 N zoutzuur gevolgd door 2,5 ml 4 N natriumacetaat toegevoegd. Dan laat men het geheel rustig staan gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur. Dan wordt verdund en vermengd met een gelijk volume water voor de injectie. Dan  
10 wordt 1 ml van de dispersie in houders van 10 ml serum gebracht, dan wordt het geheel in een sublimator aangebracht, ingevroren, geëvacueerd en dan wordt voortgegaan met sublimeren totdat een stabiele produkttemperatuur van 0°C is verkregen en een stabiele vacuümaflezing van 20 micron of minder is verkregen (ongeveer 18 uren).

VOORBEELD IV

10 ml 1 N zoutzuur wordt verwarmd tot ongeveer 100°C, 3 ml natriumthiosulfaatpentahydraat (10 mg/ml) wordt toegevoegd, er wordt gedurende 8 minuten voortgegaan met roeren, daarna worden 25 ml 4 N natriumacetaat toegevoegd. Na 4 minuten extra verwarmen wordt afgekoeld tot kamertemperatuur, dan worden 2 ml  
20 stannochloridedihydraat (10 mg/ml) opgelost in 1 N zoutzuur en 4 ml 4 N natriumacetaat toegevoegd. Het geheel wordt 30 minuten bij kamertemperatuur geïncubeerd. Het produkt wordt dan verdund met een gelijk volume 10%-ige dextroseoplossing en wordt drooggevroren zoals beschreven in voorbeeld III.

VOORBEELD V

25 15,4 ml van een natriumthiosulfaatoplossing (100 mg/ml) en 62 ml steriel water in een 200 ml Erlenmeyer kolf worden vermengd. Onder continu roeren worden 23 ml 5 N zoutzuur druppelsgewijs aan het mengsel toegevoegd binnen 5 minuten. Deze oplossing wordt dan gedispergeerd in een oplossing die 80 ml 5 N zoutzuur en 420 ml steriel water bevat. 1540 ml van een bufferoplossing  
30 (2 N glycine: 1 N natriumhydroxyde 14:1) wordt toegevoegd om de pH op 3,2-3,3 in te stellen. Dan worden 93 ml van een stannochloride oplossing (6 mg/l) in 1 N zoutzuur toegevoegd en gebufferd met 270 ml van de bufferoplossing of een pH van 3,2-3,3. Men zorgt ervoor dat zich een evenwicht instelt in de oplossing bij kamertemperatuur in een periode van 1,5 uren onder stikstofatmosfeer.

35 Dan worden 0,5 ml gebracht in 10 cc steriele pyrogeenvrije USP type 1

7605274

glazen houders en de houders worden gedeeltelijk met een stop afgesloten. Deze houders worden aangebracht in lyofielmakingsschotels en worden bedekt met steriele bedekkingsmaterialen.

De schotels met produkthouders worden aangebracht in een inrichting voor het lyofiel maken en worden dan lyofiel gemaakt totdat het uiteindelijk produkt een temperatuur van 0°C bereikt. Dan worden de houders volledig afgesloten onder een atmosfeer van droog 99,9% zuiver N<sub>2</sub> gefiltreerd door een 0,22 micron Millipore filter. De houders worden dan uit de inrichting voor het lyofiel maken genomen en worden in de koelkast bij 4°C bewaard.

10

-CONCLUSIES-

15

20

25

30

35

7605274

CONCLUSIES:

1. Werkwijze voor het bereiden van een dispersie waaruit een injecteerbaar radiofarmaceutisch aftastmiddel kan worden bereid, met het kenmerk, dat een stannozwavelcolloïdedispersie in een waterige bufferoplossing wordt bereid.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de dispersie wordt gebufferd op een pH van 3-5 bij 25°C.

3. Werkwijze volgens conclusies 1-2, met het kenmerk, dat aan de dispersie een stabilisator wordt toegevoegd om de deeltjes van het stannozwavelcolloïde in de bufferoplossing te stabiliseren.

4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat als stabilisator glycine wordt toegevoegd.

5. Werkwijze volgens conclusies 1-4, met het kenmerk, dat  
a) een reactiemengsel wordt gevormd met een zwavelcolloïde door een thiosulfaat met een farmaceutisch aanvaardbaar zuur te laten reageren,  
b) een farmaceutisch aanvaardbaar stannozout wordt omgezet met het reactiemengsel verkregen bij stap (a) onder vorming van een reactiemengsel dat een stannozwavelcolloïde bevat.

6. Werkwijze volgens conclusies 1-5, met het kenmerk, dat de dispersie wordt gemarkeerd met technetium-99m.

7. Werkwijze voor het bereiden van een injecteerbaar radiofarmaceutisch aftastmiddel, met het kenmerk, dat een dispersie verkregen door toepassing van de werkwijze volgens conclusies 1-6 wordt gemarkeerd met technetium-99m.

8. Werkwijze voor het afbeelden van het reticulo-endotheliaal systeem waarbij een scintillatie-aftastmiddel intraveneus wordt geïnjecteerd, waarna het systeem wordt afgetast, met het kenmerk, dat als aftastmiddel het middel verkregen door toepassing van de werkwijze volgens conclusie 7 wordt geïnjecteerd.

7605274