



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2182988 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.07.14
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.04.16
(86)	Europeisk søknadsnr	08803301.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.08.28
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.05.12
(30)	Prioritet	2007.08.30, US, 968904 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little ChalfontBuckinghamshire HP7 9NA, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	ROED, Line, Ge Healthcare AsNycoveien 1-2Postboks 4220, N-0401 OsloNorge PETERSON, Sarah, Elizabeth, GE HealthcareThe Grove CentreWhite Lion Road, Amersham, Buckinghamshire HP7 9LL, GB-Storbritannia
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Radiofarmasøytisk sammensetning
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 017 355 WO-A-2006/014381 WO-A-2007/002540 WO-A-2007/064773 WO-A-2008/134618 ZHUANG Z-P ET AL: "IBOX(2-(4'-dimethylaminophenyl)-6-iodoben zoxazole): a ligand for imaging amyloid plaques in the brain" NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER, NY, US, vol. 28, no. 8, 1 November 2001 (2001-11-01), pages 887-894, XP004322406 ISSN: 0969-8051 WU ET AL: "Dibenzothiazoles as novel amyloid-imaging agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 15, no. 7, 12 March 2007 (2007-03-12), pages 2789-2796, XP005922468 ISSN: 0968-0896

Beskrivelse

Teknisk område for oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en radiofarmasøytisk sammensetning som
5 omfatter en amyloidbindingsforbindelse og fremgangsmåter for fremstilling av den
samme. Den radiofarmasøytiske sammensetning kan blant annet anvendes for
diagnose av sykdomstilstander hvor unormal amyloidavsetning er involvert. Den
radiofarmasøytiske sammensetning kan anvendes som et in vivo avbildingsmiddel for
anvendelse i "Positron Emission Tomography" (PET) eller "Single Photon Emission
10 Computed Tomography" (SPECT).

Beskrivelse av kjent teknikk

Vanlige eksipienser som inkludert i farmasøytiske sammensetninger inkluderer
buffere, lyofiliseringshjelpemidler, stabiliseringshjelpemidler, solubiliserings-
15 hjelpemidler og bakteriostater. Innlemmelsen av én eller flere eventuelle komponenter
i formuleringen kan forbedre stabilitet og lagringstid til farmasøytikumet, så vel som å
gjøre syntesen av farmasøytikumet enklere for den praktiserende sluttbruker.
Solubiliseringshjelpemidler som typisk anvendes ved fremstilling av farmasøytiske
sammensetninger inkluderer etanol, glyserin, polyetylglykol, propylenglykol,
20 polyoksyetylen-sorbitanmonooleat, sorbitanmonooleat, polysorbater, poly(oksyetylen)
poly(oksypropylen)-poly(oksyetylen) blokkopolymerer (Pluronic) og lecitin.

En gjennomgåelse av Powell et al. tilveiebringer en omfattende liste over eksipienser
som anvendes i farmasøytiske sammensetninger som er tenkt for parenteral
25 administrering [1998 PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 52(5)
sidene 238-311]. Der er nærmest 40 farmasøytiske sammensetninger som er opplistet
deri, som omfatter polysorbat 80, i konsentrasjoner som strekker seg fra 0,0005 til 12
% vekt/volum. En kjent radiofarmasøytisk sammensetning som inneholder et
polysorbat er ¹¹¹In-oksykinolinoppløsning. Den radiofarmasøytiske sammensetning
30 inneholder, blant andre ting, 100 µg polysorbat 80 pr. milliliter (ekvivalent med 0,01
% vekt/volum) for å muliggjøre oppløsning i vann, og for å hindre binding av
komplekset når i vandig oppløsning til glass- og plastoverflater (EP 0 017 355).

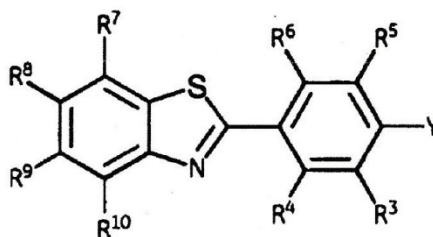
For å være egnet for intravenøs administrering, må radiofarmasøytiske
35 sammensetninger være sterile, ikke-pyrogene og oppløst i et passende biokompatibelt
bærermedium. For å oppnå den ønskede sterile, pyrogenfrie radiofarmasøytiske
sammensetning, kan fremstillingen være under aseptiske produksjonsbetingelser.

Alternativt kan fremstillingen være under ikke-sterile betingelser, etterfulgt av terminal sterilisering ved anvendelse av f.eks. gammastråling; autoklaving; tørr varme; membranfiltrering (noen ganger kalt sterilfiltrering); eller kjemisk behandling (f.eks. med etylenoksid). Sterilfiltrering kan oppnås ved hjelp av et dispenseringskit, gjennom hvilket den radiofarmasøytiske sammensetningen passerer. Et slikt dispenseringskit må være sterilt og omfatter typisk et 0,2 µm porefilter sammen med silikonrør som tillater at den radiofarmasøytiske sammensetning kan passere gjennom filteret og inn i en passende steril beholder slik som et hetteglass eller en sprøyte. Der er ingen spesiell industriell standard for slike dispenseringskit, og derfor blir i praksis en rekke filtertyper og rør anvendt i forskjellige dispenseringskit.

Radiofarmasøytika fremstilles typisk ved reaksjon av en ikke-radioaktiv forløperforbindelse med en passende radioaktiv markør, hvor kun en liten fraksjon av forløperforbindelsen er radioaktivt merket for å fremstille radiofarmasøytikumet. Som en konsekvens, kan retensjon av overflaten av et dispenseringskit resultere i tap av en relativt stor andel av radiofarmasøytikumet inntil en slik grad at den resulterende radiofarmasøytiske sammensetning ikke er egnet for bruk. Radiofarmasøytiske sammensetninger som omfatter tioflavinderivatforbindelser er kjent til å være anvendbare i diagnoser av pasienter med sykdommer som er kjennetegnet ved amyloidavsetninger som beskrevet i WO 2002/16333 og WO 2004/083195. De foreliggende oppfinnere har funnet at når kjente radiofarmasøytiske sammensetninger som omfatter disse tioflavinderivatforbindelser føres gjennom dispenseringskit, blir radiofarmasøytikumet i stor grad tilbakeholdt på et område av forskjellige 0,2 µm pore filtre og silikonrør. Man søkte derfor en løsning for å redusere tap av tioflavinderivatforbindelser til dispenseringskit-komponenter.

EP 0 017 355 omhandler ¹¹¹In oksinsammensetninger som inneholder ikke-ioniske surfaktanter basert på polyoksyetylenorbitanestere av fettsyrer.

WO 2007/064773 omhandler isotopisk merkede benzotiazolforbindelser med formel (I) som avbildningsmidler for amyloide proteiner.



(I)

hvor Y er H, NO₂, -NR'₃⁺, F, Cl, Br, I eller -(CR'₂)_n-X; hvor X er F, Cl, Br eller I; og n er 1-5; R' er H eller en lavere alkylgruppe; R³-R¹⁰ er uavhengig valgt fra gruppen som består av H, F, Cl, Br, I, C₁₋₅-alkyl, (CH₂)₁₋₃-OR¹¹, CF₃, -(CH₂)₁₋₃-X, -O-(CH₂)₁₋₃-X, CN, -CO-R¹¹, -N(R¹¹)₂, N(R')₃⁺, -NO₂, -CO-N(R¹¹)₂, -O-(CO)-R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, COOR¹¹, R_{ph}, -CR¹¹=CR¹¹-R_{ph} og -C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R_{ph}, hvor

X er F, Cl, Br eller I; og

10

R_{ph} er fenyl som eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra gruppen som består av F, Cl, Br, I, C₁₋₅-alkyl, (CH₂)₁₋₃-OR¹¹, CF₃, -(CH₂)₁₋₃-X,

-O-(CH₂)₁₋₃-X, CN, -CO-R¹¹, -N(R¹¹)₂, -CO-N(R¹¹)₂, -O-(CO)-R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, og COOR¹¹, hvor hver R¹¹ uavhengig er H eller C₁₋₅-alkyl; og

15

Y eller R³-R¹⁰ omfatter minst én detekterbar markør valgt fra gruppen som består av ¹³¹I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ⁷⁶Br, ⁷⁵Br, ¹⁸F, ¹⁹F, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C og ³H.

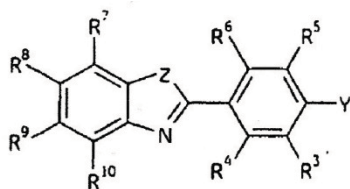
20 Oppsummering av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører radiofarmasøytika, og særlig en radiofarmasøytisk sammensetning som omfatter en tioflavinderivatforbindelse med polysorbat som en eksipiens. Den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen overviner problemet som er forbundet med de tidligere kjente sammensetninger, som omfatter den samme klassen av forbindelser. Også tilveiebrakt ved oppfinnelsen er en fremgangsmåte for fremstilling av den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen, så vel som særlige anvendelser av den radiofarmasøytiske sammensetning.

30 Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

I ett aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelse en radiofarmasøytisk sammensetning som omfatter:

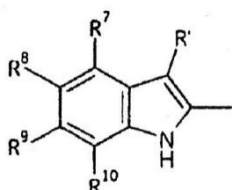
(i) En forbindelse med formel I:



(I)

hvor:

Z er S, NR', O eller C(R')₂, hvor R' uavhengig er H eller C₁₋₆-alkyl, slik at den tautomere formen av den heterosykliske ring når Z er C(R')₂ er en indol:



Y er hydrogen, C₁₋₆-alkyl, halo, OR' eller SR', hvor R' er H eller C₁₋₆-alkyl, eller Y er -NR¹R²;

R¹⁻¹⁰ er hver uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₅-alkoksy, C₄₋₆-sykloalkyl, hydroksyl, C₁₋₆-hydroksyalkyl, C₂₋₆-hydroksyalkenyl, C₂₋₆-hydroksyalkynyl, tiol, C₁₋₆-tioalkyl, C₂₋₆-tioalkenyl, C₂₋₆-tioalkynyl, C₁₋₆-tioalkoksy, halo, C₁₋₆-haloalkyl, C₂₋₆-haloalkenyl, C₂₋₆-haloalkynyl, C₁₋₆-haloalkoksy, amino, C₁₋₆-aminoalkyl, C₂₋₆-aminoalkenyl, C₂₋₆-aminoalkynyl, C₁₋₆-aminoalkoksy, cyano, C₁₋₆-cyanoalkyl, C₂₋₆-cyanoalkenyl, C₂₋₆-cyanoalkynyl, og C₁₋₆-cyanoalkoksy; nitro, C₁₋₆-nitroalkyl, C₂₋₆-nitroalkenyl, C₂₋₆-nitroalkynyl og C₁₋₆-nitroalkoksy; og

hvor minst ett atom av nevnte forbindelse med formel I er en radioaktiv isotop egnet for in vivo avbildning;

(ii) et biokompatibelt bærermedium som er 5-10 % (volum/volum) vandig etanol

(iii) 0,05-5,0 % vekt/volum polysorbat;

ved en pH fra 4,0 til 10,5.

5

Dersom annet ikke er angitt, betyr betegnelsen "alkyl" alene eller i kombinasjon et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal som foretrukket inneholder fra 1 til 10 karbonatomer, mer foretrukket fra 1 til 5 karbonatomer, mest foretrukket fra 1 til 3 karbonatomer. Eksempler på slike radikaler inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-

10 amyl, heksyl, oktyl.

15

Betegnelsen "alkenyl" angir en umettet rettkjedet eller forgrenet alifatisk hydrokarbongruppe som inneholder én dobbeltbinding. Eksempler på slike grupper er vinyl (etenyl), allyl, isopropenyl, 1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-etyl-1-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-heksenyl, 2-heksenyl, 3-heksenyl, 4-heksenyl og 5-heksenyl.

20

Betegnelsen "alkynyl" angir en umettet rettkjedet eller forgrenet alifatisk hydrokarbongruppe som inneholder en trippelbinding. Eksempler på slike grupper inkluderer slike som etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1-heksynyl, 2-heksynyl, 2-heksynyl og 5-heksynyl.

25

Dersom annet ikke er spesifikt angitt, betyr betegnelsen "alkoksy", alene eller i kombinasjon, et alkyletterradiikal hvor betegnelsen alkyl er som definert ovenfor. Eksempler på passende alkyletterradiikaler inkluderer, men er ikke begrenset til, metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, iso-butoksy, sek-butoksy, tert-butoksy.

30

35

Dersom annet ikke er spesifikt angitt, betyr betegnelsen "sykloalkyl", alene eller i kombinasjon, et mettet eller delvis mettet monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk alkylradikal, hvor hver sykliske enhet foretrukket inneholder fra 3 til 8 karbonatomring-medlemmer, mer foretrukket fra 3 til 7 karbonatomring-medlemmer, mest foretrukket fra 4 til 6 karbonatomring-medlemmer, og som eventuelt kan være et benzokondensert ringsystem, som eventuelt er substituert som definert her med

hensyn til definisjonen av aryl. Eksempler på slike sykloalkylradikaler inkluderer, men er ikke begrenset til, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, oktahydronaftyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, adamantyl.

5 Betegnelsen "hydroksyl" refererer til en -OH-gruppe. Betegnelsen "hydroksyalkyl", "hydroksyalkenyl" og "hydroksyalkynyl" som angitt her, refererer til minst én hydroksygruppe som er tilknyttet modermolekylenheten gjennom henholdsvis en alkyl, alkenyl, alkynyl eller alkoksy.

10 Betegnelsen "halo" betyr en substituent valgt fra fluor, klor, brom eller jod. Betegnelsen "haloalkyl", "haloalkenyl", "haloalkynyl", "haloalkoksy" som anvendt her, refererer til minst én halogruppe som er tilknyttet modermolekylenheten gjennom henholdsvis en alkyl, alkenyl, alkynyl eller alkoksy. Foretrukne halosubstituenten er fluor og jod.

15 Betegnelsen "tiol" betyr en -SH-gruppe. Betegnelsen "tioalkyl", "tioalkenyl", "tioalkynyl", "tioalkoksy" som anvendt her, refererer til minst én tiolgruppe som er tilknyttet modermolekylenheten gjennom henholdsvis en alkyl, alkenyl, alkynyl eller alkoksy.

20 Betegnelsen "cyano" som anvendt her, refererer til en -CN-gruppe. Betegnelsen "cyanoalkyl", "cyanoalkenyl", "cyanoalkynyl", "cyanoalkoksy" som anvendt her, refererer til minst én cyanogruppe som er tilknyttet modermolekylenheten gjennom henholdsvis en alkyl, alkenyl, alkynyl eller alkoksy. Representative eksempler på
25 cyanoalkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, cyanometyl, 2-cyanoetyl og 3-cyanopropyl.

Betegnelsen "nitro" betyr en -NO₂-gruppe. Betegnelsene "nitroalkyl", "nitroalkenyl", "nitroalkynyl", "nitroalkoksy" som anvendt her, refererer til minst én gruppe som er
30 tilknyttet modermolekylenheten gjennom henholdsvis en alkyl, alkenyl, alkynyl eller alkoksy.

Betegnelsen "forbindelse med formel I" som anvendt her, betyr den frie forbindelsen eller alternativt et farmasøytisk aksepterbart salt, prodrug (slik som en ester), eller
35 solvat derav. Passende salter, prodruger og solvater er som beskrevet i WO 02/16333.

Foretrukket for formel I:

Z er S, NR' eller O; og

Y er -NR¹R²; og

5

R¹⁻¹⁰ er hver uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoksy, hydroksyl, C₁₋₆-hydroksyalkyl, halo, C₁₋₆-haloalkyl, og C₁₋₆-haloalkoksy.

10 Mest foretrukket for formel I:

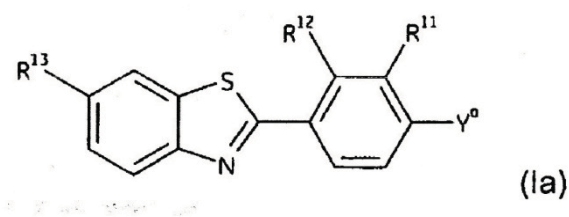
Z er S;

Y er -NR¹R²; og

15

R¹⁻¹⁰ er hver uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₄-alkenyl, C₂₋₄-alkynyl, C₁₋₃-alkoksy, hydroksyl, C₁₋₃-hydroksyalkyl, halo, C₁₋₃-haloalkyl og C₁₋₃-haloalkoksy.

20 I en særlig foretrukket utførelsesform, er den nevnte forbindelse med formel I en forbindelse med formel Ia:



25 hvor:

R¹¹ og R¹² uavhengig er valgt fra hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy, nitro, amino, C₁₋₆-aminoalkyl, halo eller C₁₋₆-haloalkyl;

30 R¹³ er hydrogen, hydroksy, nitro, cyano, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoksy, halo, C₁₋₆-haloalkyl, C₁₋₆-haloalkenyl, -COOR', -OCH₂OR', hvor R' er definert for formel I; og

Y^a er hydrogen, hydroksyl, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy eller halo, eller er $-NR^1R^2$ som definert over for formel I.

Foretrukket for forbindelsen med formel Ia:

5

R^{11} og R^{12} er uavhengig valgt fra hydrogen, C_{1-6} -alkyl eller halo;

R^{13} er hydroksy, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{1-6} -alkoksy eller halo;

10

Y^a er halo eller $-NR^1R^2$ som definert over for formel I.

Mest foretrukket for forbindelsen med formel Ia:

R^{11} og R^{12} er uavhengig valgt fra hydrogen eller halo;

15

R^{13} er hydroksy eller C_{1-6} -alkoksy;

Y^a er $-NR^1R^2$ hvor R^1 er hydrogen og R^2 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl eller C_{1-6} -haloalkyl.

20

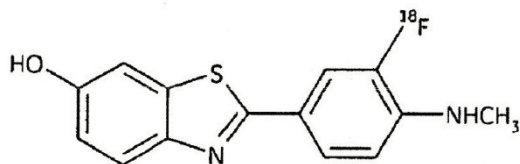
En "radioaktiv isotop egnet for in vivo avbildning" er en radioaktiv isotop som kan detekteres eksternt på en ikke-invasiv måte etter administrering in vitro. Eksempler på slike radioaktive isotoper inkluderer gamma-emitterende radioaktive halogener og positron-emitterende radioaktive ikke-metaller, særlig dem som er egnet for avbildning ved anvendelse av enkeltfoton-emisjonstomografi (SPECT) eller positronemisjonstomografi (PET). Passende er den radioaktive isotop valgt fra ^{11}C , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br og ^{18}F , mest egnet er ^{11}C , ^{123}I og ^{18}F .

25

I en særlig foretrukket utførelsesform er den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen en forbindelse med formel Ia, hvor én av R^{11} til R^{13} eller Y^a er, eller omfatter, radioaktivt karbon eller et radioaktivt halogen. Foretrukket er nevnte radioaktive karbon ^{11}C , og nevnte radioaktive halogen er foretrukket valgt fra ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{17}F og ^{18}F . Mest foretrukket er nevnte radioaktive halogen ^{123}I eller ^{18}F . Der hvor formel Ia omfatter et radioaktivt karbon, er det foretrukket et atom i Y^a , mest foretrukket når Y^a er $-NR^1R^2$. Der hvor formel Ia omfatter et radioaktivt halogen, er det foretrukket ett av R^{11} eller Y^a , eller et atom i Y^a når Y^a er $-NR^1R^2$ hvor R^1 er hydrogen og R^2 er C_{1-6} -haloalkyl eller C_{2-6} -haloalkenyl.

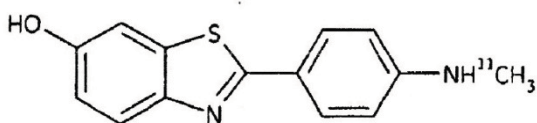
35

Ikke-begrensede eksempler på særlig foretrukne forbindelser med formel Ia er som følger:

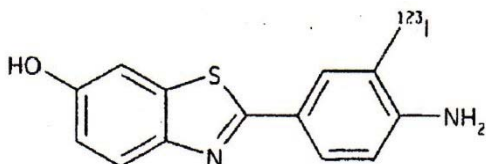


Forbindelse 1

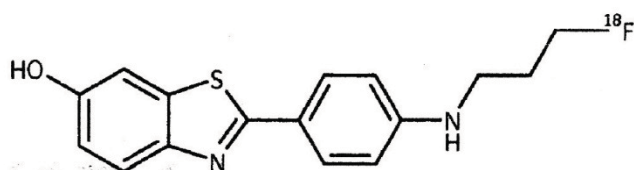
5



Forbindelse 2

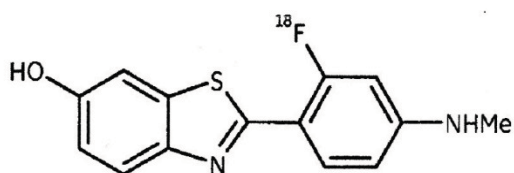


Forbindelse 3

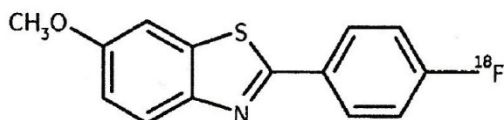


10

Forbindelse 4



Forbindelse 5



Forbindelse 6

15

Det "biokompatible bærermedium" er et fluid, særlig en væske, hvor radiofarmasøytikumet er suspendert eller oppløst, som resulterer i en radiofarmasøytisk sammensetning som er fysiologisk tolererbar, dvs. som kan administreres til pattedyrkroppen uten toksisitet eller upassende ubehag. Typiske biokompatible bærermedier er f.eks. pyrogenfritt vann for injeksjon, isotonisk saltvann

20

og vandig etanoloppløsning. For den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen er et passende biokompatibelt bærermedium 5-10 % (volum/volum) vandig etanoloppløsning. Det biokompatible bærermedium er foretrukket en vandig etanoloppløsning som omfatter 6-8 % (volum/volum) etanol, mest foretrukket 6,5-7,5 % (volum/volum) etanol, hvor 7 % (volum/volum) er særlig foretrukket.

Den radiofarmasøytiske sammensetning kan eventuelt videre omfatte ytterligere komponenter slik som et pH-justerende middel, farmasøytisk akseptert stabilisator eller antioksidanter (slik som askorbinsyre, gentsinsyre eller para-aminobenzosyre), et antimikrobielt konserveringsmiddel eller fyllstoff.

Betegnelsen "pH-justerende middel" betyr en forbindelse eller blanding av forbindelser som anvendbare for å sikre at pH på den radiofarmasøytiske sammensetning holdes innenfor de aksepterbare grenser for pattedyradministrering (pH omtrent 4,0 til 10,5). Passende slike pH-justerende midler inkluderer farmasøytisk aksepterbare buffere slik som trisin, fosfat eller TRIS [dvs. tris(hydroksymetyl)aminometan], og farmasøytisk aksepterbare baser slik som natriumkarbonat, natriumbikarbonat eller blandinger derav. pH holdes foretrukket i området 6,0 til 8,5, passende fra 6,0 til 8,0, og mest foretrukket i området fra 5,8 til 7,2, hvor en pH i området fra 7,0 til 7,2 er særlig foretrukket. En foretrukket buffer for de radiofarmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen er fosfatbuffer, foretrukket 0,005-0,1 M, mest foretrukket 0,01 M-0,1 M, og særlig foretrukket 0,01-0,05 M, og mest spesielt foretrukket 0,01-0,02 M.

Med betegnelsen "antimikrobielt konserveringsmiddel" menes et middel som inhiberer vekst av eventuelle skadelige mikroorganismer slik som bakterier, gjær eller mugg. Det antimikrobielle konserveringsmiddel kan også utvise noen bakteriocide egenskaper, avhengig av dosen. Den viktigste rollen til det eller de antimikrobielle konserveringsmidlene ifølge oppfinnelsen er å inhibere vekst av en hvilken som helst slik mikroorganisme i den radiofarmasøytiske sammensetning. Passende antimikrobielt konserveringsmiddel/konserveringsmidler inkluderer: parabenene, dvs. metyl-, etyl-, propyl- eller butylparaben eller blandinger derav; benzylalkohol; fenol; kresol; ceftrimid og tiomersal. Foretrukket antimikrobielt konserveringsmiddel/-konserveringsmidler er parabenene.

Med betegnelsen "fyllstoff" menes et farmasøytisk akseptert bulkmiddel som kan forenkle materialhåndtering ved produktproduksjon. Passende fyllstoffer inkluderer

uorganiske salter slik som natriumklorid, vannoppløselige sukkere eller sukkeralkoholer slik som sukrose, maltose, mannitol eller trehalose.

5 Som en generell regel for radiofarmasøytiske sammensetninger, er målet å ha de laveste mengder av eksipienser som er mulig, og som gir en farmasøytisk effektiv, så vel som en fysiologisk tolererbar sammensetning.

Den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen leveres passende for anvendelse i en beholder som er utstyrt med en forsegling som er egnet for enkelt eller 10 eller multippel punktering med en hypodermisk nål (f.eks. en "crimped-on" septum-forseglingsslukking) mens steril integritet opprettholdes. Slike beholdere kan inneholde enkeltpasientdoser eller multiple pasientdoser. Typiske dosebeholdere omfatter et bulkhetteglass (passende fra 5 til 50 cm³, f.eks. fra 10 til 30 cm³ volum), som inneholder enkeltpasientdoser eller multiple pasientdoser, hvorved en pasientdose 15 eller dose således kan trekkes ut i sprøyter med klinisk kvalitet ved forskjellige tidsintervaller under den levedyktige levetiden til preparatet for å passe den kliniske situasjonen. Pre-fylte sprøyter er designet til å inneholde enkeltpasientdose, og er derfor foretrukket en engangssprøyte eller annen sprøyte som er egnet for klinisk bruk. Den pre-fylte sprøyten kan være utstyrt med en radiofarmasøytisk sprøytekappe 20 for å beskytte operatøren mot radioaktiv dose. Passende slike radiofarmasøytiske sprøytekapper er kjent innen teknikken, og omfatter foretrukket enten bly eller wolfram. Den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen har typisk en radioaktiv konsentrasjon fra 50 til 100 MBq/ml, passende fra 70 til 85 MBq/ml, mer passende 80 MBq/ml. En enkelt pasientdose vil typisk inneholde 50 til 400 MBq, mer 25 typisk fra 80 til 370 MBq på administreringstidspunktet, og vil ha et volum på 1 til 10 ml, foretrukket rundt 5 ml.

Et "polysorbat" er en polyoksyetylensorbitanester. En omfattende beskrivelse av polysorbatet finner man i "Nonionic Surfactants", M. J. Schick, red. (Dekker, New 30 York, 1967) sidene 247-299. Eksempler på polysorbater inkluderer polysorbat 20, polysorbat 40, polysorbat 60 og polysorbat 80, som er kommersielt tilgjengelig under handelsnavnet Tween[®], slik som henholdsvis Tween 20, Tween 40, Tween 60 og Tween 80, fra Sigma-Aldrich. Tallet etter "polysorbat" er relatert til typen fettsyre assosiert med polyoksyetylesorbitandelen av molekylet. Monolaurat er indikert ved 20, 35 monopalmitat er indikert ved 40, monostearat ved 60 og monooleat ved 80. Konsentrasjonen av polysorbat er passende tilstrekkelig til å eliminere i alt vesentlig all binding av forbindelsen med formel I til en rekke filtertyper. Foretrukket er tapet av

forbindelse med formel I til filteret under dispensering i området fra 0-10 %, mest foretrukket fra 0-5,0 %, særlig foretrukket fra 0-1,0 %, og mest foretrukket 0 %. En foretrukket utførelsesform er polysorbatet av nevnte radiofarmasøytiske formulering valgt fra polysorbat 20 eller polysorbat 80, hvor polysorbat 80 er særlig foretrukket.

5 Konsentrasjonen av polysorbat tilstede i den radiofarmasøytiske formulering er foretrukket i området 0,25-2,5 % vekt/volum, mest foretrukket mellom 0,5 og 1,0 % vekt/volum, og særlig foretrukket 0,5 % vekt/volum.

Forbindelser med formel I kan fremstilles fra kommersielt tilgjengelige

10 utgangsmaterialer eller ved å anvende utgangsmaterialer som beskrevet i WO 2002/16333, WO 2004/083195 og WO 2007/020400, eller ved standard metoder innen organisk kjemi.

Forbindelser med formel I som omfatter en radioaktiv markør slik som radioaktivt

15 karbon eller et radioaktivt halogen, kan passende fremstilles ved reaksjon av en forløperforbindelse med en passende kilde for radioaktivt karbon eller radioaktivt halogen.

En "forløperforbindelse" omfatter et derivat av en radioaktivt merket forbindelse med

20 formel I, designet slik at kjemisk reaksjon med en passende kjemisk form av den radioaktive markør skjer stedsspesifikt; kan gjennomføres i det minimale antall trinn (ideelt et enkelt trinn); og uten behov for signifikant rensing (ideelt ingen ytterligere rensing) til å gi den ønskede radioaktivt merkede forbindelsen med formel I. Slike forløperforbindelser er syntetiske, og kan passende oppnås med god kjemisk renhet.

25 Forløperforbindelsen kan eventuelt omfatte en beskyttelsesgruppe for hver funksjonelle gruppe i forløperforbindelsen.

Ved betegnelsen "beskyttelsesgruppe" menes en gruppe som inhiberer eller undertrykker uønskede kjemiske reaksjoner, men som er designet til å være passende

30 reaktive slik at den kan spaltes fra den aktuelle funksjonelle gruppen under milde nok betingelser, som ikke modifiserer resten av molekylet. Etter avbeskyttelse oppnås den ønskede radioaktivt merkede forbindelsen med formel I. Beskyttelsesgrupper er vel kjent for de fagkyndige på området og velges passende fra, for amingrupper: Boc (hvor Boc er *tert*-butyloksykarbonyl), Fmoc (hvor Fmoc er fluorenylmetoksykarbonyl),

35 trifluoracetyl, allyloksykarbonyl, Dde [dvs. 1-(4,4-dimetyl-2,6-diokso-2,3-dihydro-1H-pyridin-2-yl)etyl] eller Npys (dvs. 3-nitro-2-pyridinsulfenyl); og for karboksylgrupper: metylester, *tert*-butylester eller benzylester. For hydroksylgrupper, er egnede

beskyttende grupper: metyl, etyl eller *tert*-butyl; alkoksymetyl eller alkoksyetyl; benzyl; acetyl; benzoyl; trityl (Trt) eller trialkylsilyl slik som tetrabutyl dimetylsilyl. For tiolgrupper er passende beskyttelsesgrupper: trityl og 4-metoksybenzyl. Anvendelsen av ytterligere beskyttelsesgrupper er beskrevet i "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene og Peter G. M. Wuts (tredje utgave, John Wiley & Sons, 1999).

Forbindelser med formel I som er merket med et radioaktivt halogen eller radioaktivt karbon er foretrukket i den farmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen.

Metoder for å oppnå radiojoderte, radiofluorete og radiokarbonylerte forbindelser med formel I via passende forløperforbindelser er nå beskrevet.

Radiojodering

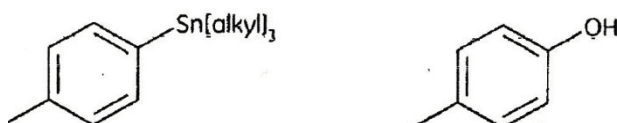
Der hvor forbindelsen med formel I er merket med radioaktivt jod, er passende forløperforbindelser dem som omfatter et derivat som enten gjennomgår elektrofil eller nukleofil jodering, eller som gjennomgår kondensering med et merket aldehyd eller keton. Eksempler på den første kategori er:

- (a) organometallderivater slik som trialkylstannan (f.eks. trimetylstannyl eller tributylstannyl), eller et trialkylsilan (f.eks. trimetylsilyl) eller en organoborforbindelse (f.eks. boronatestere eller organotrifluorborater);
- (b) et ikke-radioaktivt alkylbromid for halogenutveksling eller alkyltosylat, -mesylat eller -triflat for nukleofil jodering;
- (c) aromatiske ringer aktivert overfor elektrofil jodering (f.eks. fenoler, fenylaminer) og aromatiske ringer aktivert overfor nukleofil jodering (f.eks. aryljodoniumsalt aryldiazonium, aryltrialkylammoniumsalter eller nitroarylderivater).

Forløperforbindelsen for radiojodering omfatter foretrukket: et ikke-radioaktivt halogenatom slik som et aryljodid eller -bromid (for å tillate radiojodutveksling); en aktivert arylring (f.eks. fenol eller fenylamin); en organometallsubstituent (f.eks. trialkyltinn, trialkylsilyl eller organoborforbindelse); eller en organisk substituent slik som triazener eller en god utgående gruppe for nukleofil substitusjon, slik som et jodoniumsalt. Foretrukket for radiojodering omfatter forløperforbindelsen en aktivert arylring eller en organometallsubstituent, hvor nevnte organometallsubstituent mest foretrukket er trialkyltinn.

Forløperforbindelser og metoder for å innføre radioaktivt jod i organiske molekyler er beskrevet av Bolton [J.Lab.Comp.Radiopharm., 45, 485-528 (2002)]. Passende boronatesterorganoborforbindelser og deres fremstilling er beskrevet av Kabalaka et al. [Nucl.Med.Biol., 29, 841-843 (2002) og 30, 369-373 (2003)]. Passende organotrifluorborater og deres fremstilling er beskrevet av Kabalaka et al. [Nucl.Med.Biol., 31, 935-938 (2004)].

Eksempler på arylgrupper hvortil radioaktivt jod kan festes, er gitt nedenfor:



10

hvor alkyl i dette tilfellet foretrukket er metyl eller butyl. Disse grupper inneholder substituenten som tillater lett tilgjengelig radioaktivt jod substitusjon på den aromatiske ring. Alternative substituenten inneholdende radioaktivt jod kan syntetiseres ved direkte jodering via radioaktiv halogenutveksling, f.eks.

15



20

Det radioaktive jodatomet festes foretrukket via en direkte kovalent binding til en aromatisk ring slik som en benzenring, eller en vinylgruppe da det er kjent at jodatomet bundet til mettede alifatiske systemer er tilbøyelig til in vivo metabolisme, og således tap av radioaktivt jod.

25

Kilden for radioaktivt jod er valgt fra jodidion eller jodoniumion (I^+). Mest foretrukket er den kjemiske formen jodidion, som typisk omdannes til en elektrofil type ved hjelp av et oksidasjonsmiddel under radiosyntese.

30

Mer detaljer som vedrører bestemte metoder for radiojodering av forbindelser med formel I er tilveiebrakt i WO 2002/16333 og WO 2004/083195.

Radiofluorering

Når forbindelsen med formel I er merket med en radioaktiv isotop av fluor, kan det radioaktive fluoratom utgjøre en del av en fluoralkyl- eller fluoralkoksygruppe, da

alkylfluorider er resistente overfor in vivo metabolisme. Fluoralkylering kan gjennomføres ved reaksjon av en forløperforbindelse som inneholder en reaktiv gruppe slik som fenol, tiol og amid med en fluoralkylgruppe.

5 Alternativt kan det radioaktive fluoratom festes via en direkte kovalent binding til en aromatisk ring slik som en benzenring. For slike arylsystemer, er ^{18}F -fluorid nukleofil fortrenning fra et aryldiazoniumsalt, arylnitroforbindelse eller et aryl kvaternært ammoniumsalt egnede ruter for aryl- ^{18}F -derivater.

10 Radiofluorering kan gjennomføres via direkte merking ved å anvende reaksjonen av ^{18}F -fluorid med en passende kjemisk gruppe i forløperforbindelsen med en god utgående gruppe slik som et alkylbromid, alkylmesylat eller alkyltosylat.

Da halveringstiden for ^{18}F er kun 109,8 minutter, er det viktig at mellomprodukt ^{18}F -enhetene har høy spesifikk aktivitet og følgelig fremstilles ved å anvende en
15 reaksjonsprosess som er så hurtig som mulig.

Flere detaljer som vedrører bestemte metoder for radiofluorering av forbindelser med formel I er tilveiebrakt i WO 2002/16333, WO 2004/083195 og WO 2007/020400.

20

Ytterligere detaljer over synteseruter til ^{18}F -merkede derivater er beskrevet av Bolton, J.Lab.Comp.Radiopharm., 45, 485-528 (2002).

Radiokarbylering

25 Der hvor forbindelsen med formel I er merket med ^{11}C , er en tilnærming til merkingen å reagere en forløperforbindelse som er den desmetylerte versjonen av en metylert forbindelse av formel I med $[^{11}\text{C}]$ metyljodid. Det er også mulig å innlemme ^{11}C ved å reagere Grignard-reagens av den spesielle hydrokarbonkjeden av den ønskede merkede forbindelse med formel I med $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$. ^{11}C kan også innføres som en
30 metylgruppe på en aromatisk ring, i hvilket tilfelle forløperforbindelsen vil inkludere en trialkyltinnguppe eller en $\text{B}(\text{OH})_2$ -gruppe.

Da halveringstiden til ^{11}C er kun 20,4 minutter, er det viktig at mellomprodukt ^{11}C -enhetene har høy spesifikk aktivitet, og følgelig fremstilles ved å anvende en
35 reaksjonsprosess som er så rask som mulig.

Flere detaljer som vedrører bestemte metoder for radiokarbylering av forbindelser med formel I er tilveiebrakt i WO 2002/16333 og WO 2004/083195.

En inngående oversikt over slike ^{11}C -merkingsteknikker finner man i Antoni et al.
5 "Aspects on the Synthesis of ^{11}C -Labelled Compounds" i Handbook of Radiopharmaceuticals, red. M. J. Welch og C. S. Redvanly (2003, John Wiley and Sons).

Når en forbindelse med formel I er radioaktivt merket, kan forløperforbindelsen
10 passende tilveiebringes som en del av et kit, f.eks. for anvendelse innen radiofarmasi. Et slikt kit kan inneholde en patron som kan plugges inn i passende tilpasset automatisert syntetisator. Patronen kan inneholde, bortsett fra forløperen, en kolonne for å fjerne eventuelt uønsket radioaktivt ion og en passende beholder som er forbundet for å tillate at reaksjonsblandingen avdampes, og tillater at produktet
15 formuleres som ønsket. Reagensene og løsningsmidlene og andre forbruksforbindelser som kreves for syntesen kan også være inkludert sammen med en kompakt disk som inneholder programvaren som tillater syntetisatoren å operere på en slik måte at den oppfyller kundenes krav angående radioaktiv konsentrasjon, volumer, avleveringstid, osv. Passende er alle komponentene i kitet engangskomponenter for å minimalisere
20 mulighetene for kontaminering mellom kjøring, og kan være sterile og kvalitetssikret.

Etter syntese kan forbindelsen med formel I kreve rensing som kan gjennomføres ved å anvende standard metoder, f.eks. ved å anvende høytytelsesvæskeskromatografi
25 (HPLC), ionebytterkromatografi og/eller passering gjennom en løsningsmiddelbytterpatron.

Høytytelsesvæskeskromatografi (HPLC) er en vanlig anvendt metode for fremstillingen av radiofarmasøytika, og kan anvendes for å fjerne hvilke som helst kjemiske
30 forurensninger som er tilstede i råreaksjonsblandingen etter syntesen av forbindelsen med formel I. For en hvilken som helst spesiell forbindelse, må HPLC-metoden optimaliseres. En normal fase eller revers fase-kolonne kan anvendes med ett eller en rekke organiske løsningsmidler, f.eks. metanol, acetonitril, etanol, 2-propanol ved nøytral, sur eller basisk pH. Foretrukket anvendes en revers fase-kolonne med
35 nøytrale pH-betingelser for å oppnå den mest gunstige separasjon av en forbindelse med formel I.

Rensing ved anvendelse av en løsningsmiddelbytterpatron involverer lasting av forbindelsen med formel I på kolonnen, etterfulgt av evaluering av kolonnen med et passende løsningsmiddel, og for forbindelsene med formel I er etanol og vandig etanol foretrukne løsningsmidler. Passende løsningsmiddelbytterpatroner inkluderer SEP-PakTM patroner (Waters), slik som C8, C18 eller C30.

I et ytterligere aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen omfattende de etterfølgende trinn:

10

- (i) blanding av en forbindelse med formel I, et biokompatibelt bærermedium, og 0,05-5,0 % vekt/volum polysorbat;
- (ii) om nødvendig, justering av pH i den oppnådde blanding til å være 4,0 til 10,5.

15

Etter trinn (ii), kan sammensetningen steriliseres. Sterilisering kan gjennomføres ved hjelp av standardmetoder innen teknikken, for eksempel gammabestråling, autoklaving, tørr varme, membranfiltrering (noen ganger kalt sterilfiltrering), eller kjemisk behandling (f.eks. med etylenoksid). Sterilfiltrering kan oppnås ved hjelp av et dispenseringskit, gjennom hvilket den radiofarmasøytiske sammensetningen passerer. Et slikt dispenseringskit må være sterilt, og omfatter typisk et 0,2 µm porefilter sammen med silikonrør som tillater at den farmasøytiske sammensetning passerer gjennom filteret og inn i en passende steril beholder, slik som et hetteglass eller en sprøyte.

25

Der er følgelig videre tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen som beskrevet ovenfor, som videre omfatter trinnet:

- (iii) sterilisering av sammensetningen resulterende fra trinn (ii), foretrukket ved sterilfiltrering.

Trinn (i) kan passende gjennomføres ved å laste forbindelsen med formel I på en løsningsmiddelbytterpatron som beskrevet ovenfor, og deretter eluere med et løsningsmiddel eller blanding av løsningsmidler som er inneholdt i det biokompatible bærermedium (f.eks. vann og etanol). Eluatet kan samles i en samlebeholder slik som et hetteglass, pre-fyllt med polysorbatet og eventuelle andre eksipienser slik som et

35

5 fyllstoff (f.eks. natriumklorid) og pH-justerende middel (f.eks. en farmasøytisk akseptert buffer, slik som fosfatbuffer). I én foretrukket utførelsesform er samlebeholderen pre-fyllt som beskrevet, og deretter lagret ved redusert temperatur fra -30°C til -10°C, passende fra -25°C til -15°C, mer passende ved -20°C, og bringes
 10 deretter til omgivelsestemperatur kort før bruk. Det er blitt funnet at lagring av polysorbatet på denne måte øker dets holdbarhetstid, og muliggjør produksjon av en radiofarmasøytisk sammensetning med en høyere radioaktiv konsentrasjon (RAC).

10 I trinn (i) er forbindelsen med formel I, det biokompatible bærermedium og polysorbatet og foretrukne utførelsesformer derfor hver som definert ovenfor. Som beskrevet ovenfor, er et foretrukket biokompatibelt bærermedium vandig etanol.

15 Trinn (ii) i fremgangsmåten for fremstilling kan gjennomføres i løpet av trinn (i) eller deretter. For eksempel, som beskrevet ovenfor, kan et pH-justerende middel være i den pre-fylte samlebeholderen under trinn (i), eller kan tilsettes dertil under eller etter utførelse av trinn (i).

20 I en foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten for fremstilling, er ett eller flere trinn automatisert, som beskrevet ovenfor.

Eksempler 1 til 4 viser fordelene med sammensetningene av fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen for å redusere retensjon av forbindelse 1 til et område av dispenseringskit-komponenter under sterilfiltrering.

25 I et enda ytterligere aspekt, vedrører den foreliggende oppfinnelse den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen for anvendelse i bestemmelse av tilstedeværelse, lokalisering og/eller mengde av én eller flere amyloidavsetninger i et organ eller kroppsområde hos et individ. Amyloidavsetningen er foretrukket avsetning av amyloid β , og organet eller kroppsområdet til individet er hjernen. Den
 30 radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen er for in vivo avbildning av én eller flere amyloidavsetninger i et individ som mistenkes for å ha en amyloid tilstand. En "amyloid tilstand" er en lidelse eller tilstand som er karakterisert ved amyloidavsetning, slik som Alzheimers sykdom (AD), familiær AD, Downs syndrom, amyloidose, type II diabetes mellitus, og homozygoter for apolipoprotein E4 allel.
 35 Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er foretrukket for in vivo avbildning av AD. Betegnelsen "in vivo avbildning" refererer til en hvilken som helst metode som tillater deteksjon av en forbindelse med formel I etter administrering av den

radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen til et individ. Foretrukne metoder av in vivo avbildning er positronemisjonstomografi (PET) og enkeltfotonemisjonstomografi (SPECT), hvor PET er særlig foretrukket. Et "individ" er et pattedyr, foretrukket et menneske. I en alternativ utførelsesform, kan fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen gjennomføres ved to eller flere adskilte tidspunkter, som et middel for å måle progresjon eller remisjon av en amyloid tilstand, typisk som svar på en amyloid tilstandsspesifikk behandling.

Der er følgelig omtalt en metode for å bestemme tilstedeværelse, lokalisering og/eller mengde av én eller flere amyloidavsetninger i et organ eller kroppsområde hos et individ som omfatter trinnene:

- (i) administrering til et individ av en detekterbar mengde av den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen;
- (ii) tillate at forbindelsen med formel I binder til eventuelle amyloidavsetninger i nevnte individ; og
- (iii) bestemmelse ved in vivo avbildning av tilstedeværelse, lokalisering og/eller mengde av én eller flere amyloidavsetninger i nevnte individ.

Trinn (ii) og (iii) ovenfor kan også forstås til å være en isolert anvendelse av den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge oppfinnelsen for bestemmelse av tilstedeværelse, lokalisering og/eller mengde av én eller flere amyloidavsetninger i et individ som er pre-administrert med nevnte radiofarmasøytiske sammensetning.

En "detekterbar mengde" betyr at mengden av den radiofarmasøytiske sammensetning som er administrert er tilstrekkelig til å muliggjøre deteksjon av binding av forbindelsen med formel I til amyloid i et individ. Injiserte aktiviteter er typisk 50 til 400 MBq, mer typisk 80 til 370 MBq, og vil ha et volum fra 1 til 10 ml, foretrukket rundt 5 ml.

Dette aspekt av oppfinnelsen omfatter også anvendelsen av en forbindelse med formel I, og fremstilling av en radiofarmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen for anvendelse i bestemmelse av tilstedeværelse, lokalisering og/eller mengde av én eller flere amyloidavsetninger i et organ eller kroppsområde til et individ.

Kort beskrivelse av eksemplene

Eksempel 1 beskriver forsøk gjennomført for å sammenlikne formuleringer av [^{19}F] forbindelse 1 med PEG 400, propylenglykol eller polysorbat 20.

5 Eksempel 2 beskriver forsøk gjennomført for å sammenlikne formuleringer av [^{19}F] forbindelse 1 med polysorbat 20 eller polysorbat 80.

Eksempel 3 beskriver forsøk gjennomført for å sammenlikne klebing av formuleringer av [^{19}F] forbindelse 1 med polysorbat 80 på to forskjellige filtertyper.

10 Eksempel 4 beskriver forsøk gjennomført for å sammenlikne klebing av formuleringer av [^{19}F] forbindelse 1 som har polysorbat 80 på tre forskjellige silikonrørtyper.

Eksempel 5 beskriver automatiserte synteser av [^{18}F] forbindelse 1 og dens formulering til en sammensetning ifølge oppfinnelsen.

15

Eksempler

Eksempel 1: Sterildispensering av forbindelse 1 formuleringer med PEG 400 og propylenglykol

20 Oppløsninger ble fremstilt som inneholdt 7 % volum/volum etanol i 0,01 M natriumfosfatbuffer ved pH 7,4, 75 μg forbindelse 1, og enten (i) 12 % volum/volum propylenglykol (PG) eller (ii) 10 % volum/volum polyetylen glykol 400 (PEG 400). Prosentandel tap av forbindelse 1 til forskjellige komponenter i et dispenseringskit ble evaluert ved høytrykksvæskeskromatografi (HPLC) i de etterfølgende forsøk:

25

Prøve	Prøvesammensetning		Behandling	Behandlings-tid	Volum behandlet (ml)	% tap
	PG (% volum/volum)	PEG 400 (% volum/volum)				
1	12	0	Sprøyte	1 min. 4 sek.	9,5	0
2	12	0	Silikonrør	2 min. 23 sek.	~1-1,5	30
3	12	0	Hardt rør	5 min. 2 sek.	~2-2,5	3
4	12	0	Filter	10 sek.	9,5	87
5	0	10	Sprøyte	1 min. 1 sek.	9,5	1
6	0	10	Silikonrør	2 min. 2 sek.	~1-1,5	8

7	0	10	Hardt rør	5 min. 4 sek.	~2-2,5	4
8	0	10	Filter	11 sek.	9,5	51

For begge forsøk var mengden tap i sprøyten og det harde røret liten. Mest tap ble sett i filteret og for propylenglykol, også i silikonrøret. Disse resultater viser at selv i nærvær av 12 % PG eller 10 % PEG 400, ble signifikant tap av forbindelse 1 til overflaten av dispenseringskitet observert, mest markert til filteret.

Eksempel 2: Sammenlikning av sterilfiltrering av forbindelse 1 sammensetninger med polysorbat 20 og polysorbat 80

Oppløsninger ble fremstilt som inneholdt 7 % volum/volum etanol i 0,01 M natriumfosfatbuffer ved pH 7,4, 75 µg av forbindelse 1, og valgte volum/volum-% mengder av polysorbat 20 og polysorbat 80. Fire filtreringsforsøk ble gjennomført som følger:

Forsøk	Polysorbat 20 volum/volum-%	Polysorbat 80 volum/volum-%
1	0,1	0
2	5,0	0
3	0	0,1
4	0	5,0

Hver oppløsning ble dratt opp i en 10 ml sprøyte, der volumet viste seg å være omtrent 9,5 ml. Volumet i sprøyten ble justert ned til 9 ml, og resten ble anvendt som prøve for analyser før filtrering (ubehandlet referanse).

Filtrering ble gjennomført gjennom et Pall S-200 DLL 25 Repel™ Stripe filter, med 25 mm diameter, "Supor® hydrophilic polyethersulfone and hydrophobic band Repel mebrane", 0,20 µm pore og 2,80 cm" (Pall filter). 1 ml oppløsning ble presset gjennom filteret pr. fraksjon. Av den første fraksjonen på 1 ml kom kun omtrent 0,4 ml gjennom (dødt volum omtrent 0,6 ml). De gjenværende fraksjoner var 1 ml bortsett fra den siste fraksjonen som var omtrent 1,9 ml, mens luft også ble presset gjennom for å samle hele volumet av løsningen. Volumet til fraksjonene ble målt ved anvendelse av en automatpipette.

Tween-oppløsningene skummet lett, slik at oppløsningene måtte presses forsiktig gjennom filteret (gjennomsnittlig tid for filtrering av 9 ml var omtrent 1 min. og 20 sek.).

- 5 Utvinning etter filtrering var som følger:

Fraksjon	Polysorbat 20		Polysorbat 80	
	0,1 %	5,0 %	0,1 %	5,0 %
1	6	99	0	98
2	86	89	59	102
3	88	105	97	101
4	98	103	101	101
5	99	104	102	102
6	100	104	99	101
7	97	104	101	103
8	97	103	105	102
9	102	105	105	101

- 10 Den totale gjenvinning etter filtrering var 92 % for 0,1 % polysorbat 20 og 80, og 100 % for 5,0 % polysorbat 20 og 80. Disse resultater viser at selv ved lave konsentrasjoner resulterte tilstedeværelsen av enten polysorbat 20 eller polysorbat 80 i en formulering av forbindelse 1 i en signifikant reduksjon i tap av forbindelse 1 til filteret.

15 **Eksempel 3: Sammenlikning av sterilfiltrering av forbindelse 1 sammensetninger på forskjellige filtertyper**

- Oppløsninger ble fremstilt som inneholdt 7 % volum/volum etanol i 10 mM natriumfosfatbuffer ved pH 7,4, 75 µg av forbindelse 1 og valgte volum/volum-% mengder av polysorbat 80. Ti filtreringsforsøk ble gjennomført ved å anvende Pall filteret så vel som en Millipore Millex® GV 33 mm filterenhet 0,22 µm med Durapore® membran (Millex® filter), og forskjellige volum/volum-% mengder av polysorbat 80, som følger:

Forsøk	Filter	Polysorbat 80 (volum/volum-%)
1	Pall	0,03
2	Pall	0,1

3	Pall	0,3
4	Pall	1,0
5	Pall	5,0
6	Millex	0,03
7	Millex	0,1
8	Millex	0,3
9	Millex	1,0
10	Millex	5,0

Hver oppløsning ble trukket opp i en 10 ml sprøyte, volumet viste seg å være omtrent 9,5 ml. Volumet i sprøyten ble justert ned til 9 ml, resten ble anvendt som en prøve for analyser før filtrering (ubehandlet referanse).

5

Hver oppløsning ble presset gjennom filteret indikert ovenfor i én omgang, som tok omtrent 16 sekunder. Prosent utvinning etter filtrering beregnet basert på område av forbindelse 1 var som følger:

10

Polysorbat 80 volum/volum-%	Pall	Millex
0,03	72	101
0,1	92	100
0,3	95	101
1,0	95	104
5,0	100	101

15

Disse resultater viser klart at tilstedeværelsen av polysorbat 80 ved konsentrasjoner på minst 0,3 % volum/volum er tilstrekkelig til å redusere tap av forbindelse 1 selv til filtre hvor utstrakt tap tidligere var blitt observert.

Eksempel 4: Sammenlikning av forbindelse 1 absorpsjon med forskjellige silikonrør

20

Oppløsninger ble fremstilt som inneholder 7 % volum/volum etanol i 10 mM natriumfosfatbuffer ved pH 7,4, 75 µg av forbindelse 1, og valgte volum/volum-% mengder av polysorbat 80. Forskjellige silikonrørtyper ble testet som følger:

Forsøk	Silikonrør	Polysorbat 80 volum/volum-%
--------	------------	-----------------------------

1	0,8 x 4,0 Pt-herdet*	0
2	1,6 x 4,8 Pt-herdet**	0
3	1,6 x 4,8 Pt-herdet***	0
4	0,8 x 4,0 Pt-herdet*	1
5	1,6 x 4,8 Pt-herdet**	1
6	1,6 x 4,8 Perox-herdet***	1
7	0,8 x 4,0 Pt-herdet*	5
8	1,6 x 4,8 Pt-herdet**	5
9	1,6 x 4,8 Perox-herdet***	5

*AdvantaPure® silikonslange platinaherdet 0,8 mm indre diameter

**AdvantaPure® silikonslange platinaherdet 1,6 mm indre diameter

***Mediline (Angleur, Belgia) silikonrør peroksidherdet 1,6 mm indre diameter

- 5 Prosentandel tap av forbindelse 1 på røret ble beregnet i hvert forsøk. Fluor ble målt før og etter passering gjennom røret, resultatene var som følger:

Forsøk	Behandlingstid	Volum behandlet (µl)	% tap forbindelse 1
1	2 min. 0 sek.	350	63
2	2 min. 7 sek.	1400	41
3	2 min. 6 sek.	1400	45
4	2 min. 3 sek.	350	0
5	2 min. 10 sek.	1400	1
6	2 min. 4 sek.	1400	0
7	2 min. 2 sek.	350	0
8	2 min. 4 sek.	1400	1
9	2 min. 1 sek.	1400	1

- 10 Disse resultater viser at det signifikante tap av forbindelse 1 til hver rørtype var redusert eller til og med eliminert med innlemmelsen av minst 1,0 % volum/volum polysorbat i formuleringen.

15 **Eksempel 5: Automatisert syntese av 2-[3-[¹⁸F]fluor-4-(metylamo)fenyl]-6-hydroksybenzotiazol (forbindelse 1)**

Et engangsfluidspor for en FASTlab™ (GE Healthcare) automatisert syntetisatorenhet ble lastet med følgende reagenser og montert på FASTlab-plattformen:

- I. 150 mM tetrabutylammoniumbikarbonat i 80:20 acetonitril:vann (0,8 ml)
- II. Endelig mellomproduktoppløsning: 75 mM 2-[3-nitro-4(metylformyl-amino)fenyl]-6-etoksymetoksy-benzotiazol i dimetylsulfoksid (1,37 ml)
- III. 4 M saltsyre (4 ml)
- 5 IV. Etanol (2 x 4 ml)
- V. Vann (100 ml)

I tillegg, var et produktsamlehetteglass som inneholdt de følgende eksipienser lokalisert i umiddelbar nærhet av FASTlab-plattformen:

10

0,67 % (vekt/volum) polysorbat 80, 1,21 % (vekt/volum) natriumklorid, 18,82 mM fosfatbuffer, pH 7; (totalt volum 37,2 ml).

15

Når en oppløsning av [^{18}F]fluorid i [^{18}O]-anriket vann blitt lastet inn i syntetisatorens startposisjon, startet operatøren programmet som bevirket at følgende sekvens av hendelse finner sted:

20

Fluoridoppløsningen passerte gjennom en QMA (katernær metylammonium) patron, som fanger fluoridet, og sender det anrikede vannet til avfall. QMA-patronen ble deretter eluert med 350 μl av 150 mM tetrabutylammoniumbikarbonatløsning for å utvinne fluoridet, og den oppnådde oppløsning ble ført inn i reaktorbeholderen.

25

Reaktorbeholderen ble oppvarmet ved 120°C, og holdt under vakuum i 5 minutter med en strøm av nitrogen som passerte over oppløsningen. Nitrogenstrømmen ble deretter ført direkte gjennom den gjenværende oppløsning i 4 minutter, under de samme oppvarmings- og vakuumbetingelser for å tørke innholdene i reaktoren. Den endelige mellomproduktoppløsning (1 ml) ble tilsatt til reaktorbeholderen, og temperaturen ble økt til 130°C i 15 minutter. Dette trinn bevirker innlemmelsen av [^{18}F]fluorid i det endelige mellomprodukt. Oppløsningen ble avkjølt til 95°C før 0,25 ml av saltsyreoppløsning ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til 125°C i 5 minutter for å oppnå avbeskyttelse av benzotiazolderivatene, med dannelse av en råoppløsning av 2-[3-[^{18}F]fluor-4-(metylamino)fenyl]-6-hydroksy-benzotiazol. Reaktorbeholderen ble fortynnet med 1 ml etanol:vann (1:1 ved volum) og injisert på en C30 HPLC-kolonne (250 x 10 mm, 5 μm) lokalisert i umiddelbar nærhet av FASTlab. Kolonnen ble eluert med 0,8 % trietylamin:acetonitril (53:47 ved volum) med 5 ml/min. Det ønskede produkt ble identifisert ved radiodeteksjon, og ledet tilbake på FASTlab. Den oppnådde oppløsning av rensed 2-[3-[^{18}F]fluor-4-(metylamino)fenyl]-6-hydroksybenzotiazol ble

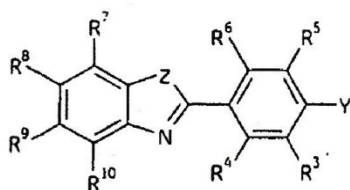
35

ført direkte gjennom to C30 fast fase ekstraksjonspatroner (pre-kondisjonert med 1 ml etanol i 15 ml vann) slik at produktet ble tilbakeholdt på patronene. Patronene ble rensset med vann for å vaske eventuelle rest HPLC elueringsløsningsmidler til avfall. Produktet ble deretter eluert fra C30 patronene, og inn i det pre-fylte produkt-samlehetteglasset med 3,5 ml etanol, etterfulgt av 9,3 ml vann for å gi et endelig produktvolum for 50 ml (0,5 % (vekt/volum) polysorbat 80, 7 % (volum/volum) etanol, 0,9 % (vekt/volum) natriumklorid, 14 mM fosfatbuffer, pH 7).

PATENTKRAV

1. Radiofarmasøytisk sammensetning som omfatter:

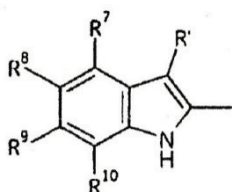
(i) en forbindelse med formel I:



(I)

hvor:

Z er S, NR', O eller C(R')₂, hvor R' uavhengig er H eller C₁₋₆-alkyl, slik at den tautomere formen av den heterosykliske ring når Z er C(R')₂ er en indol:



Y er hydrogen, C₁₋₆-alkyl, halo, OR' eller SR', hvor R' er H eller C₁₋₆-alkyl, eller Y er -NR¹R²;

R¹⁻¹⁰ er hver uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoksy, C₄₋₆-sykloalkyl, hydroksyl, C₁₋₆-hydroksyalkyl, C₂₋₆-hydroksyalkenyl, C₂₋₆-hydroksyalkynyl, tiol, C₁₋₆-tioalkyl, C₂₋₆-tioalkenyl, C₂₋₆-tioalkynyl, C₁₋₆-tioalkoksy, halo, C₁₋₆-haloalkyl, C₂₋₆-haloalkenyl, C₂₋₆-haloalkynyl, C₁₋₆-haloalkoksy, amino, C₁₋₆-aminoalkyl, C₂₋₆-aminoalkenyl, C₂₋₆-aminoalkynyl, C₁₋₆-aminoalkoksy, cyano, C₁₋₆-cyanoalkyl, C₂₋₆-cyanoalkenyl, C₂₋₆-cyanoalkynyl, og C₁₋₆-cyanoalkoksy; nitro, C₁₋₆-nitroalkyl, C₂₋₆-nitroalkenyl, C₂₋₆-nitroalkynyl og C₁₋₆-nitroalkoksy; og

hvor minst ett atom i nevnte forbindelse med formel I er en radioaktiv isotop egnet for in vivo avbildning;

(ii) et biokompatibelt bærermedium som er 5-10 % (volum/volum) vandig etanol; og

(iii) 0,05-5,0 % vekt/volum polysorbat;

ved en pH fra 4,0 til 10,5.

2. Radiofarmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 hvor, i forbindelsen med formel I:

Z er S, NR' eller O; og

R¹⁻¹⁰ er hver uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₁₋₆-alkoksy, hydroksyl, C₁₋₆-hydroksyalkyl, halo, C₁₋₆-haloalkyl og C₁₋₆-haloalkoksy.

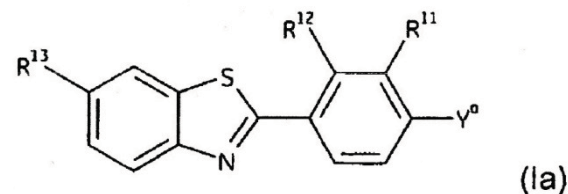
3. Radiofarmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller 2 hvor, i forbindelsen med formel I:

Z er S;

Y er -NR¹R²; og

R¹⁻¹⁰ er hver uavhengig valgt fra gruppen som består av hydrogen, C₁₋₃-alkyl, C₂₋₄-alkenyl, C₂₋₄-alkynyl, C₁₋₃-alkoksy, hydroksyl, C₁₋₃-hydroksyalkyl, halo, C₁₋₃-haloalkyl og C₁₋₃-haloalkoksy.

4. Radiofarmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvor nevnte forbindelse med formel I er en forbindelse med formel Ia:



hvor:

R¹¹ og R¹² uavhengig er valgt fra hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy, nitro, amino, C₁₋₆-aminoalkyl, halo eller C₁₋₆-haloalkyl;

R^{13} er hydrogen, hydroksy, nitro, cyano, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{1-6} -alkoksy, halo, C_{1-6} -haloalkyl, C_{1-6} -haloalkenyl, $-COOR$, $-OCH_2OR$, hvor R er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl; og

- 5 Y^a er hydrogen, hydroksyl, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoksy, halo, eller $-NR^1R^2$, hvor R^1 og R^2 er som definert i krav 2.

5. Radiofarmasøytisk sammensetning ifølge krav 4 hvor, i forbindelsen med formel Ia:

10

R^{11} og R^{12} er uavhengig valgt fra hydrogen, C_{1-6} -alkyl eller halo;

R^{13} er hydroksy, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, C_{1-6} -alkoksy eller halo;

- 15 Y^a er halo eller $-NR^1R^2$ hvor R^1 og R^2 er som definert i krav 2.

6. Radiofarmasøytisk sammensetning ifølge krav 5, hvor:

R^{11} og R^{12} uavhengig er valgt fra hydrogen eller halo;

20

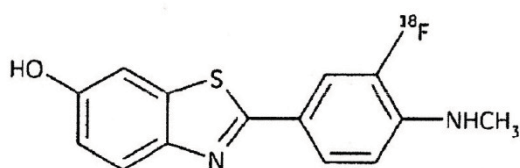
R^{13} er hydroksy eller C_{1-6} -alkoksy;

Y^a er $-NR^1R^2$ hvor R^1 er hydrogen og R^2 er hydrogen, C_{1-6} -alkyl eller C_{1-6} -haloalkyl.

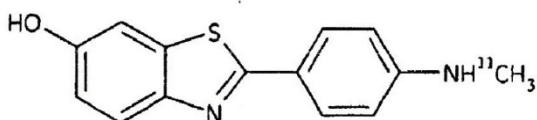
- 25 7. Radiofarmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvor den radioaktive isotop egnet for in vivo avbildning i forbindelse med formel I eller Ia er valgt fra ^{11}C , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br og ^{18}F .

8. Radiofarmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvor forbindelsen med formel I eller Ia er valgt fra:

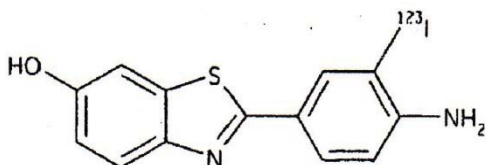
30



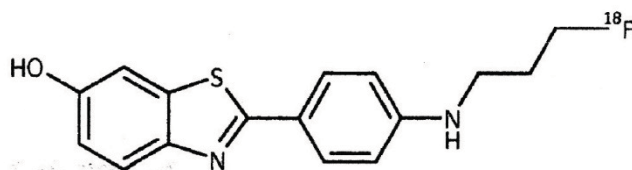
Forbindelse 1



Forbindelse 2

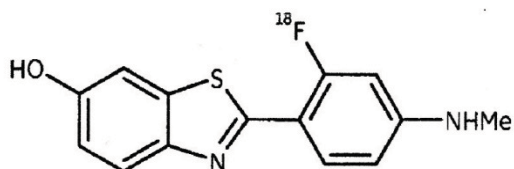


Forbindelse 3

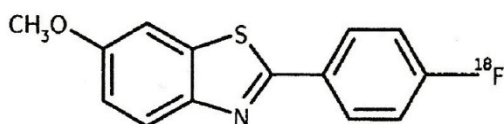


5

Forbindelse 4



Forbindelse 5



10

Forbindelse 6

9. Radiofarmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvor nevnte polysorbat er polysorbat 80.

15

10. Fremgangsmåte for fremstilling av en radiofarmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, som omfatter de følgende trinn:

20

(i) blanding av en forbindelse med formel I, et biokompatibelt bærermedium og 0,05-5,0 % vekt/volum polysorbat, hvor nevnte forbindelse med formel I, biokompatibelt bærermedium og polysorbat er som definert i hvilket som helst av kravene 1-9;

(ii) om nødvendig, justering av pH i den resulterende blanding til å være 4,0-10,5.

11. Radiofarmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-10, for anvendelse i bestemmelse av tilstedeværelse, lokalisering og/eller mengde av én eller flere amyloidavsetninger i et organ eller kroppsområde hos et individ.
- 5 12. Fremgangsmåte for avbildning for anvendelse i bestemmelsen av tilstedeværelse, lokalisering og/eller mengde av én eller flere amyloidavsetninger i et organ eller kroppsområde til et individ, hvor individet tidligere har fått administrert en detekterbar mengde av den radiofarmasøytiske sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, som omfatter de etterfølgende trinn:
- 10 (i) å tillate at forbindelsen med formel I binder til hvilke som helst amyloidavsetninger i nevnte individ; og
- (ii) bestemmelse ved in vivo avbildning av tilstedeværelse, lokalisering og/eller
15 mengde av én eller flere amyloidavsetninger i nevnte individ.
13. Fremgangsmåte for avbildning ifølge krav 12, hvor nevnte in vivo avbildning gjennomføres ved PET eller SPECT.
- 20 14. Fremgangsmåte for avbildning ifølge krav 12 eller 13, som er gjennomført på to eller flere adskilte tidspunkter.