

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 918**

51 Int. Cl.:
A61K 51/00 (2006.01)
A61K 51/12 (2006.01)
G21F 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07733302 .9**
96 Fecha de presentación: **21.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2029178**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54 Título: **Productos radiofarmacéuticos**

30 Prioridad:
21.06.2006 GB 0612333
20.07.2006 US 832190 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2012

73 Titular/es:
GE HEALTHCARE LIMITED
AMERSHAM PLACE LITTLE CHALFONT
BUCKINGHAMSHIRE HP7 9NA, GB

72 Inventor/es:
HEMSTAD, Stig

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 918 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Productos radiofarmacéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas mejoradas en contenedores sellados, en los que el cierre del contenedor tiene un recubrimiento de EFTE (copolímero de etilentetrafluoroetileno).

Antecedentes de la invención

Se sabe proporcionar composiciones radiofarmacéuticas en contenedores sellados que están equipados con cierres de grado farmacéutico, de modo que se permite la extracción del contenedor de una o más dosis para administrar al paciente.

10 Comercialmente se dispone de una enorme variedad de cierres de grado farmacéutico en un amplio abanico de materiales, formas y tamaños, junto con recubrimientos opcionales que comprenden una serie de materiales (Hencken & Petersen, Pharm. Ind., 65(9a), 966-976 (2003)]. Por tanto, la selección de una clase o tipo concreto de cierres con las características óptimas de un tipo de producto dado no es sencilla.

15 El documento US6162648 proporciona un procedimiento de purificación del radioisótopo ¹¹¹In para uso radiofarmacéutico. El documento US6162648 enseña (Columna 2) que, cuando se usa un vial sellado con cierre para el ¹¹¹In, es beneficioso un tapón de caucho recubierto con PTFE (politetrafluoroetileno) sobre las superficies que entran en contacto con la solución. Se dice que el recubrimiento previene la salida de impurezas del caucho del tapón hacia la solución radioactiva. Los tapones preferidos del documento US 6162648 están hechos de caucho de vinilbutilo con el recubrimiento preferentemente de la marca de Teflon™ de PTFE.

20 El documento WO 2006/026603 divulga mejores contenedores para generadores de radioisótopos, especialmente generadores radiofarmacéuticos para el radioisótopo emisor de positrones ⁸²Rb. Se describe un sello para tapón con borde ondulado mejorado, que está hecho de un material resistente o tolerante a la radiación y que pueden aguantar la presión sin inflarse. Se estudió una serie de materiales para tapón sin recubrir para la idoneidad, especialmente con respecto a la resistencia a dosis de radiación comparables a las que prevalecen durante la vida en activo del generador. Se han identificado como preferidos tres materiales de tapón elastomérico sin recubrir: 4588/40 isopreno/clorobutilo; 6720 bromobutilo y 140/0 clorobutilo. Se dijo que el material de tapón más preferido era 4588/40 isopreno/clorobutilo.

La ficha técnica de los tapones recubiertos Flurotec™ (formulación D21) de Daikyo Seiko, Flurotec™ es una marca de ETFE de Daikyo, enumera varias ventajas para el cierre de película resina de flúor laminada:

30 (i) una barrera eficaz a la interacción fármaco-cierre, que evita el deterioro del producto farmacológico y, por tanto, potencia la estabilidad, mantiene la potencia y amplía el periodo de caducidad. Aplicable a fármacos envasados a un pH muy bajo o muy alto;

(ii) elimina las partículas endógenas de los tapones de caucho;

35 (iii) resistencia excelente a la adsorción de fármaco por el cierre, por tanto compatible con dosis bajas y volúmenes bajos de fármacos;

(iv) el recubrimiento laminado proporciona una lubricidad excelente, elimina la adhesividad al cierre o problemas de formación de grumos durante la fabricación del lote y elimina la necesidad de tratamientos de silicona del cierre.

40 El catálogo de Daikyo Seiko sugiere que los cierres son útiles para las preparaciones liofilizadas, preparaciones en polvo, preparaciones líquidas y preparaciones para transfusión. El catálogo indica que los cierres no deben quedar expuestos a luz solar directa o ratos ultravioleta intensos y se suministran de forma no estéril (es decir, para las aplicaciones farmacéuticas se deben esterilizar antes de usar). Tanto la hoja de información técnica como el catálogo no dicen nada sobre aplicaciones radiofarmacéuticas y/o si los cierres son radiorresistentes (es decir, pueden aguantar dosis de radiación).

La presente invención

La presente invención proporciona composiciones contenedores de productos radiofarmacéuticos en contenedores sellados, en los que el cierre del contenedor tiene un recubrimiento de EFTE (copolímero de etileno-tetrafluoroetileno). Se ha descubierto que la selección de estos cierres del amplio abanico de cierres de calidad farmacéutica disponibles tiene ventajas concretas para preparaciones radiofarmacéuticas.

50 Los radiofarmacéuticos normalmente están presentes a concentraciones químicas extremadamente bajas (normalmente micromolares, nanomolares o menores). Por tanto, el contenido químico es muy inferior incluso a la formulación de fármaco más baja. En consecuencia, incluso niveles bajos de pérdida de impurezas (p. ej., iones metálicos o compuestos orgánicos) del cierre, pueden tener un efecto significativo sobre la pureza radioquímica. Esto podría producirse porque, por ejemplo, iones metálicos no radioactivos que han salido desplazan el radiometal

de los complejos de radiometal y, por tanto, aumentan los niveles de impureza del radiometal libre. Dichos radiometales libres podrían generar otras impurezas radiactivas al experimentar, por ejemplo, reacciones redox o formar complejos con otros ligandos disponibles. De forma similar, la entrada de pequeños niveles de oxígeno en el gas puede tener un efecto desproporcionadamente grande debido a las concentraciones químicas extremadamente bajas del radiofarmacéutico presente. Se ha demostrado que los contenedores sellados con cierres recubiertos con ETFE de la presente invención son particularmente adecuados para radiofarmacéuticos. La presente invención también muestra que los contenedores de la invención son también ventajosos para usar con kits para la preparación de radiofarmacéuticos, en particular los que tienen precursores liofilizados.

Descripción detallada de la invención

10 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un producto de agente generador de imágenes que comprende una composición radiofarmacéutica suministrada en un contenedor sellado, en el que:

- (i) dicha composición radiofarmacéutica comprende un radioisótopo adecuado para imágenes médicas proporcionado en un vehículo biocompatible, en una forma adecuada para administración a mamíferos;
- 15 (ii) dicho contenedor sellado se proporciona con un cierre adecuado para puncionar con una aguja hipodérmica al tiempo que mantiene la integridad del sello, y dicho cierre está recubierto en la(s) superficie(s) que están en contacto con el contenido del contenedor con un recubrimiento que comprende copolímero de etileno-tetrafluoroetileno (ETFE).

20 El término "radiofarmacéutico" tiene su significado convencional, es decir un producto farmacéutico o compuesto radioactivos en una forma adecuada para administrar al cuerpo de mamífero, especialmente de ser humano. Los radiofarmacéuticos se usan para imágenes diagnósticas o radioterapia. Los radiofarmacéuticos de la presente invención se usan, preferentemente, para pruebas diagnósticas.

25 Los contenedores sellados de la presente invención son contenedores de calidad farmacéutica adecuados para el almacenamiento y envío de radiofarmacéuticos al tiempo que se mantiene la integridad estéril. Dichos contenedores pueden contener una o múltiples dosis para el paciente de la composición radiofarmacéutica. Contenedores de múltiples dosis preferidos comprenden un solo vial principal (p. ej., de un volumen de 10 a 30 cm³) que contiene varias dosis para el paciente, de modo que se pueden extraer dosis únicas para el paciente con jeringuillas de calidad clínica a varios intervalos de tiempo durante la vida viable de la preparación para adaptarse a la situación clínica. Uno de estos contenedores preferidos es un vial de calidad farmacéutica. El vial está hecho adecuadamente de material de calidad farmacéutica, normalmente vidrio o plástico, preferentemente vidrio. El vidrio del contenedor puede estar recubierto opcionalmente para suprimir los materiales lixiviables del vidrio, como se conoce en la técnica. Uno de estos recubrimientos preferidos es sílice (SiO₂). Los viales de vidrio de calidad farmacéutica que están recubiertos con sílice de pureza alta están comercialmente disponibles en Schott Glaswerke AG, y otros suministradores.

35 Las composiciones radiofarmacéuticas de la presente invención están en forma estéril para administración a mamíferos, especialmente a seres humanos. Por tanto, las composiciones se pueden preparar en condiciones asépticas de fabricación, para dar el producto estéril deseado. Las composiciones radiofarmacéuticas también se pueden preparar en condiciones de no esterilidad, seguido de esterilización terminal usando, por ejemplo, irradiación gamma, autoclave, secado en seco o tratamiento químico (p. ej., con óxido de etileno). La esterilización en autoclave se usa en la práctica farmacéutica convencional, pero los cierres de la presente invención se esterilizan, preferentemente, mediante irradiación gamma. Esto es porque el uso de la autoclave deja restos de humedad residual dentro del cierre y algunos radiofarmacéuticos son sensibles a la humedad. Myoview™ (^{99m}Tc-tetrofosmina) es un ejemplo importante que es muy preferido para suprimir el contenido en humedad del cierre.

45 El gas de la parte superior encima de la composición radiofarmacéutica en el contenedor sellado es, adecuadamente, un gas químicamente no reactivo. Con el término "gas químicamente no reactivo" se quiere decir un gas que se usaría en química para proporcionar una "atmósfera inerte tal como se conoce en la técnica. Dicho gas no sufre reacciones fáciles de oxidación o reducción (p. ej., como el oxígeno y el hidrógeno, respectivamente), u otras reacciones químicas con compuestos orgánicos (como, por ejemplo, cloro) y, por tanto, es compatible con un amplio abanico de compuestos sintéticos sin reaccionar con el compuesto sintético, incluso con el almacenamiento prolongado durante muchas horas o incluso semanas en contacto con el gas. Entre estos gases adecuados se incluyen nitrógeno o gases inertes tales como helio o argón. Preferentemente, el gas químicamente no reactivo es nitrógeno o argón. Comercialmente se dispone de gases químicamente no reactivos de calidad farmacéutica.

55 El "radioisótopo adecuado para obtención de imágenes médicas" del radiofarmacéutico de la presente invención puede estar presente en diversas formas químicas. Una posibilidad es que el radioisótopo esté en forma iónica disuelto en el vehículo biocompatible. Ejemplos de estos son ²⁰¹Tl como cloruro de talio, citrato de ⁶⁷Ga o ¹²³I-yoduro sódico. Los radioisótopos que son radiometales también pueden estar presentes en forma covalente como complejos metálicos de ligandos, como se describe más adelante. El radiofarmacéutico puede comprender también una molécula biológica dirigida que está marcada con el radioisótopo. El término "marcado con" significa que el grupo funcional comprende el radioisótopo o el radioisótopo está unido como especie adicional. Cuando un grupo funcional comprende el radioisótopo, significa que el radioisótopo forma parte de la estructura química y es un

isótopo radioactivo presente a un nivel significativamente por encima del nivel de abundancia natural de dicho isótopo. Dichos niveles elevados o enriquecidos del isótopo son, adecuadamente, al menos 5 veces, preferentemente al menos 10 veces, más preferentemente al menos 20 veces e, idealmente, al menos 50 veces el nivel de abundancia natural del isótopo en cuestión, o presentes a un nivel en el que el nivel de enriquecimiento del isótopo en cuestión es del 90 al 100 %. Ejemplos de dichos grupos funcionales incluyen grupos CH₃ con niveles elevados de ¹¹C y grupos fluoroalquilo con niveles elevados de ¹⁸F, de modo que el radioisótopo para las pruebas generador de imágenes sea el átomo ¹¹C o ¹⁸F marcado isotópicamente dentro de la estructura química. Los radioisótopos ³H y ¹⁴C no son adecuados para las pruebas generador de imágenes con radiofarmacéuticos.

Con el término "resto biológico dirigido" se quiere decir: Péptidos o análogos peptídicos de 3-100 unidades, que pueden ser péptidos lineales o péptidos cíclicos o combinaciones de los mismos; anticuerpos monoclonales o fragmentos de los mismos; o sustratos o inhibidores enzimáticos; compuestos sintéticos de unión a receptores; oligonucleótidos, o fragmentos oligo-ADN y oligo-ARN. El resto biológico dirigido puede ser de origen natural o sintético, pero, preferentemente, es sintético. Los restos biológicos dirigidos preferidos son péptidos de 3-20 unidades, que pueden ser de origen natural o sintético, pero, preferentemente, son sintéticos. Con el término "péptido cíclico" se quiere decir una secuencia de 5 a 15 aminoácidos en los que los dos aminoácidos terminales están unidos por un enlace covalente que puede ser un enlace peptídico o disulfuro o un enlace no peptídico sintético, tal como un enlace tioéter, fosfodiéster, disiloxano o uretano.

Con el término "aminoácido" se quiere decir un aminoácido L o D, un análogo de aminoácido o mimético de aminoácido que puede ser natural o de origen puramente sintético, y puede ser ópticamente puro, es decir un único enantiómero y, por tanto, quiral, o una mezcla de enantiómeros. Preferentemente, los aminoácidos de la presente invención son ópticamente puros. Con el término "mimético de aminoácido" se quiere decir análogos sintéticos de aminoácidos naturales que son isoésteres, es decir se han diseñado para imitar la estructura estérica y electrónica del compuesto natural. Dichos isoésteres son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, entre otros, depsipéptidos, péptidos retroinversos, tioamidas, cicloalcanos o tetrazoles 1,5-disustituidos [véase, M. Goodman, *Biopolymers*, 24, 137, (1985)].

Péptidos adecuados para usar en la presente invención incluyen;

- somatostatina, octreótido y análogos,
- péptidos que se unen al receptor ST, en el que ST se refiere a la toxina termoestable producida por *E. coli* y otros microorganismos;
- fragmentos de laminina, por ejemplo YIGSR, PDSGR, IKVAV, LRE y KCQAGTFALRGDPQG,
- péptidos de N-formilo dirigidos a sitios de acumulación de leucocitos,
- factor 4 de plaquetas (PF4) y fragmentos del mismo,
- péptidos que contienen RGD, que pueden por ejemplo dirigirse a la angiogénesis [R. Pasqualini y col., *Nat Biotechnol.*, 15(6):542-6 (1997)]; [E. Ruoslahti, *Kidney Int.*, 51(5):1413-7 (1997)].
- Fragmentos peptídicos de α_2 -antiplasmina, fibronectina o beta-caseína, fibrinógeno o trombospondina. Las secuencias aminoácidas de α_2 -antiplasmina, fibronectina, beta-caseína, fibrinógeno y trombospondina se pueden encontrar en las referencias siguientes: precursor de α_2 -antiplasmina [M. Tone y col., *J. Biochem*, 102, 1033, (1987)]; beta-caseína [L. Hansson y col., *Gene*, 139, 193, (1994)]; fibronectina [A. Gutman y col., *FEBS Lett.*, 207, 145, (1996)]; precursor de la trombospondina 1 [V. Dixit y col., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 83, 5449, (1986)]; R. F. Doolittle, *Ann. Rev. Biochem.*, 53, 195, (1984).
- péptidos que son sustratos o inhibidores de la angiotensina, tales como: angiotensina II Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe (E. C. Jorgensen y col., *J. Med. Chem.*, 1979, Vol 22, 9, 1038-1044) [Sar, Ile] Angiotensina II: Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ile (R.K. Turker y col., *Science*, 1972, 177, 1203).
- Angiotensina I: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu.

Preferentemente, los péptidos de la presente invención comprenden péptidos de RGD o de angiotensina II. Péptidos sintéticos de la presente invención pueden obtenerse mediante síntesis convencional en fase sólida, como se describe en P. Lloyd-Williams, F. Albericio y E. Girald; *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*, CRC Press, 1997.

Anticuerpos monoclonales adecuados o fragmentos de los mismos para usar en la presente invención incluyen: anticuerpos frente al antígeno CD-20 expresados sobre la superficie de los linfocitos B; anticuerpos anti-leucocitos o anti-granulocitos, anticuerpos anti-miosina o anticuerpos frente al antígeno carcinoembrionario (CEA).

Sustratos enzimáticos adecuados, antagonistas o inhibidores incluyen glucosa y análogos de la glucosa tales como fluorodesoxiglucosa, ácidos grasos o inhibidores de la elastasa, la angiotensina II o la metaloproteinasas. Un antagonista no peptídico de la angiotensina II preferido es Losartán.

Compuestos sintéticos de unión a receptor adecuados incluyen estradiol, estrógeno, progestina, progesterona y otras hormonas esteroideas; ligandos del receptor D-1 o D-2 de dopamina, o transportador de la dopamina, tales como tropanos; y ligandos del receptor de serotonina.

El resto biológico dirigido tiene, preferentemente, un peso molecular inferior a 5.000, más preferentemente inferior a 4.000, idealmente inferior a 3.000.

5 El "radioisótopo adecuado para imágenes médicas" se puede detectar de forma externa al cuerpo del mamífero o mediante el uso de detectores diseñados para usar un vivo, tal como detectores de radiación intravascular o de radiación diseñados para uso intraoperatorio. Radioisótopos de este tipo preferidos son aquéllos que se pueden detectar externamente de un modo no invasivo, seguido de administración *in vivo*. Los más preferidos de estos radioisótopos se escogen de: lones metálicos radiactivos, halógenos radiactivos de emisión gamma y no metales radiactivos de emisión de positrones, particularmente los adecuados para imágenes usando SPETC o PET.

10 Cuando el radioisótopo es un ion metálico radiactivo, es decir un radiometal, radiometales adecuados pueden ser emisores de positrones, tales como ^{64}Cu , ^{48}V , ^{52}Fe , ^{55}Co , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ o ^{68}Ga ; emisores γ tales como $^{99\text{m}}\text{C}$, ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$ o ^{67}Ga . Radiometales preferidos son $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{64}Cu , ^{68}Ga y ^{111}In . Loas radiometales más preferidos son emisores γ , especialmente $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Cuando el radioisótopo es un halógeno radiactivo emisor de rayos gamma, el radiohalógeno se escoge de forma adecuada de ^{123}I , ^{131}I o ^{77}Br . Un halógeno radiactivo emisor de rayos gamma preferido es ^{123}I .

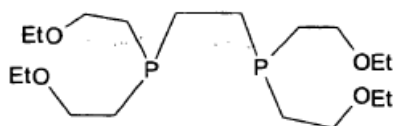
15 Cuando el radioisótopo es un no metal radiactivo emisor de positrones, dichos emisores de positrones adecuados incluyen: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}F , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{124}I . No metales radiactivos emisores de positrones preferidos son ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F y ^{124}I , especialmente ^{11}C y ^{18}F , más especialmente ^{18}F .

20 Cuando el radioisótopo es un ion metálico radiactivo, el radiofarmacéutico comprende, preferentemente, un complejo metálico del ion metálico radioactivo con un ligando sintético. Con el término "complejo metálico" se quiere decir un complejo de coordinación del ion metálico con uno o más ligandos. El término "ligando sintético", como se usa en el presente documento, significa un compuesto que contiene carbono que comprende al menos un heteroátomo adecuado para coordina con un metal, tal como N, O, S, P o Se, o combinaciones de los mismos. Dichos compuestos tienen la ventaja de que su fabricación y perfil de impurezas se pueden controlar completamente.

25 Es muy preferido que el complejo metálico sea "resistente a la transquelación", es decir no experimenta fácilmente intercambio de ligandos con otros posibles ligandos de competencia por los sitios de coordinación del metal. Los ligandos de posible competencia incluyen otros excipientes en la presentación *in vitro* (p. ej., radioprotectores o conservantes antimicrobianos usados en la preparación) o compuestos endógenos *in vivo* (p. ej., glutatión, transferrina o proteínas plasmáticas). El término "sintético" tiene su significado convencional, es decir hecho por el hombre frente a ser aislado de fuentes naturales, por ejemplo del cuerpo de mamífero.

30 Ligandos sintéticos preferidos para usar en la presente invención que forman complejos metálicos resistentes a la transquelación incluyen: agentes quelantes, en los que 2-6, preferentemente 2-4, átomos donantes de metal están dispuestos de modo que se obtienen anillos de quilato de 5 o 6 miembros (al tener una estructura no coordinada de átomos de carbono o heteroátomos no coordinados uniendo los átomos donantes de metal) tras la coordinación; o ligandos monodentados que comprenden átomos donantes que se unen con fuerza al ion metálico, tal como isonitrilos, fosfinas o diazenidas. El ligando sintético de la presente invención comprende, preferentemente, uno o más grupos de unión a metal fosfina, tiol o isonitrilo.

40 Ejemplos de tipos de átomos donantes que se unen bien a los metales como parte de los agentes quelantes son: aminas, tioles, amidas, oximas y fosfinas. Las fosfinas forman complejos metálicos tan fuertes que incluso las fosfinas monodentadas o bidentadas forman complejos metálicos adecuados. La geometría lineal de los isonitrilos y las diazenidas es tal que no se prestan fácilmente a la incorporación en agentes quelantes y, por tanto, normalmente se usan como ligandos monodentados. Ejemplos de isonitrilos adecuados incluyen isonitrilos de alquilo simples, tales como terc-butylisonitrilo e isonitrilos sustituidos con éter, tales como mibi (es decir, 1-isociano-2-metoxi-2-metilpropano). Ejemplos de fosfinas preferidas incluyen tetrofosmiina y fosfinas monodentadas tales como tris(3-metoxipropil)fosfina. La tetrofosmiina es una fosfina especialmente preferida.



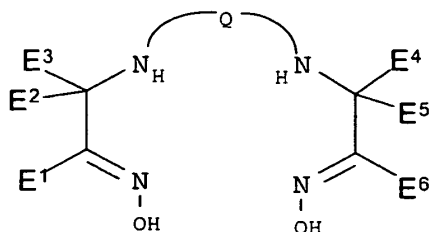
Tetrofosmiina

45 La tetrofosmiina se puede preparar como han descrito Chen y col. [Zhong.Heyix.Zazhi, 17(1) 13-15 (1997)] o Reid y col. [Synth.Appl.Isotop.Lab.Comp., Vol 7, 252-255 (2000)]. La síntesis habitual implica, en primer lugar, preparar 1,2-bis(fosfino)etano o $\text{H}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PH}_2$ [Inorganic Synthesis, Vol 14, 10], seguido de la adición de radical libre de éter etilvinílico en exceso usando un iniciador de radicales libres.

50 Ejemplos de diazenidas adecuadas incluyen la serie HYNIC de ligandos, es decir piridinas o nicotinamidas sustituidas con hidrazina.

Ejemplos de agentes quelantes adecuados para tecnecio que forman complejos metálicos resistentes a la transquelación incluyen, entre otros:

(i) diaminedioxima de fórmula:



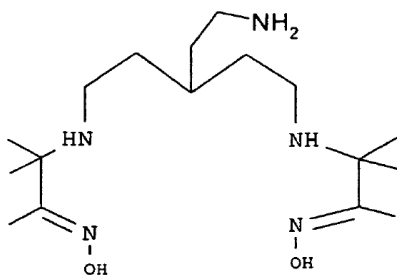
- 5 en la que E¹-E⁶ son, cada uno de forma independiente, un grupo R';
 cada R' es H o alquilo C₁₋₁₀, alquilarilo C₃₋₁₀, alcoxilquilo C₂₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, fluoroalquilo C₁₋₁₀,
 carboxialquilo C₂₋₁₀
 o aminoalquilo C₁₋₁₀, o dos o más grupos R' junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo
 10 carbocíclico, heterocíclico, saturado o insaturado, y en la que uno o más de los grupos R' está conjugado con
 la molécula biológica dirigida;
 y Q es un grupo fuente de fórmula -(J)_f;
 en la que f es 3, 4 o 5 y cada J es, de forma independiente, -O-, -NR'- o -C(R')₂-, con la condición de que (J)_f
 contenga un máximo de un grupo J que es -O- o -NR'-.

Los grupos Q preferidos son los siguientes:

- 15 Q = -(CH₂)(CHR')(CH₂)-, es decir propilenaamina oxima o derivados de PnAO;
 Q = -(CH₂)₂(CHR')(CH₂)₂- es decir pentilenaamina oxima o derivados de PentAO;
 Q = -(CH₂)₂NR'(CH₂)₂-.

E¹ to E⁶ se escogen, preferentemente, de: Alquilo C₁₋₃, alquilarilo, alcoxilquilo, hidroxialquilo, fluoroalquilo,
 carboxialquilo o alcoxilquilo o aminoalquilo. Más preferentemente, cada grupo de E¹ a E⁶ es CH₃.

- 20 La molécula dirigida se conjuga, preferentemente, en el grupo R' E¹ o E⁶ o un grupo R' del resto Q. Más
 preferentemente, la molécula dirigida está conjugada a un grupo R' del resto Q. Cuando la molécula dirigida está
 conjugada con un grupo R' del resto Q, el grupo R' está, preferentemente, en la posición del puente. En ese caso, Q
 es, preferentemente, -(CH₂)(CHR')(CH₂)-, -(CH₂)₂(CHR')(CH₂)₂- o -(CH₂)₂NR'(CH₂)₂-, más preferentemente -
 (CH₂)₂(CHR')(CH₂)₂-. Un quelante de diaminadioxima bifuncional especialmente preferida tiene la Fórmula:



(Quelante 1)

de modo que la molécula dirigida está conjugada mediante el grupo puente CH₂CH₂NH₂.

- (ii) ligandos N₃S que tienen un conjunto de donante de tioltriamida, tal como MAG₃ (mercaptoacetiltriglicina) y
 ligandos relacionados o que tienen un conjunto de donante de diamidapridintiol tal como Pica;
- 30 (iii) ligandos N₂S₂ que tienen un conjunto de donantes de diaminaditiol tal como BAT o ECD (es decir, dímero
 de etilcisteinato) o un conjunto de donante de amidaminaditiol tal como MAMA;
- (iv) ligandos N₄ que son ligandos de cadena abierta o macrocíclicos que tienen un conjunto de donantes de
 tetramina, amidatrimina o diamidadiamina, tal como ciclám, monoxociclám o dioxociclám.
- (v) ligandos N₂O₂ que tienen un conjunto de donantes de diaminadifenol.

- 35 Los ligandos descritos anteriormente son particularmente adecuados para formar complejo con tecnecio, por
 ejemplo ^{94m}Tc o ^{99m}Tc, y Jurisson y col. [Chem.Rev., 99, 2205-2218 (1999)] los describen más completamente. Los
 ligandos son también útiles para otros radiometales, tales como cobre (⁶⁴Cu o ⁶⁷Cu), vanadio (p. ej., ⁴⁸V), hierro (p.

ej., ^{52}Fe), o cobalto (p. ej., ^{55}Co). Otros ligandos adecuados se describen en Sandoz WO 91/01144, que incluye ligandos que son particularmente adecuados para indio, ytrio y gadolinio, especialmente ligandos macrocíclicos de aminocarboxilato y de ácido aminofosfónico. Cuando el ion radiometal es tecnecio, el ligando es, preferentemente, un agente quelante que es tetradentado. Agentes quelantes preferidos para el tecnecio son las diaminadioximas o aquéllas que tienen un conjunto de donantes de N_2S_2 o N_3S como se ha descrito anteriormente.

El "vehículo biocompatible" es un fluido, especialmente un líquido, en el que el radiofarmacéutico se puede suspender o disolver de modo tal que la composición es fisiológicamente tolerable, es decir se puede administrar al cuerpo mamífero sin toxicidad o molestias indebidas. El vehículo biocompatible es, adecuadamente, un vehículo líquido inyectable tal como agua para inyectables sin pirógenos estéril; una solución acuosa tal como solución salina (que se puede equilibrar de forma ventajosa, de modo tal que el producto final para inyección es isotónico); una solución acuosa de una o más sustancias de ajuste de la tonicidad (p. ej., sales de cationes en plasma con contraiones biocompatibles), azúcares (p. ej., glucosa o sacarosa), alcoholes de azúcar (p. ej., sorbitol o manitol), glicoles (p. ej., glicerol) u otros materiales de poliol no iónicos (p. ej., polietilenglicoles, propilenglicoles). Preferentemente, el vehículo biocompatible es agua para inyectables sin pirógenos o solución salina isotónica.

El cierre de la presente invención sella el contenedor, en el que la integridad del sello es tal que se mantiene la pureza y la integridad estéril de la composición radiofarmacéutica. La integridad del sello también significa que el gas del espacio que queda sobre la composición radiofarmacéutica dentro del contenedor se mantiene y, también, que el sello puede aguantar diferenciales de presión, tal como la aplicación de vacío durante los procedimientos de liofilización para liofilizar el contenido del contenedor. La integridad del sello también significa que la integridad estéril del producto se mantiene durante la fabricación, el transporte y el uso clínico.

Los cierres de la presente invención son adecuados para una punción única con una aguja hipodérmica (p. ej., un cierre de sello con tabique ondulado) al tiempo que mantiene la integridad del sello. Esto significa que el cierre tiene una elasticidad suficiente para reformar el sello necesario una vez que se ha realizado el agujero de punción. Para una única punción, el contenedor se puede diseñar para contener una única dosis humana o "dosis unitaria" del radiofarmacéutico. Preferentemente, los cierres son adecuados para múltiples punciones con una aguja hipodérmica de un modo tal que el contenedor puede tener múltiples dosis radiofarmacéuticas en el mismo. Cada dosis unitaria extraída del contenedor es para un paciente individual y, por tanto, se extrae adecuadamente con una jeringuilla de calidad clínica para la posterior administración. Preferentemente, la jeringuilla adecuada para uso clínico es desechable, de modo que se minimiza la contaminación cruzada entre pacientes. La jeringuilla cargada puede proporcionarse, opcionalmente, con una protección de jeringuilla para proteger al operador de la dosis radiactiva. Adecuadamente, dichas protecciones de jeringuillas radiofarmacéuticas se conocen en la técnica y comprenden, preferentemente, plomo o tungsteno.

El cierre de la presente invención, es decir el cuerpo del cierre frente a su recubrimiento, está hecho, preferentemente, de un polímero elastomérico sintético. Preferentemente, el cuerpo del cierre está hecho de goma de butilo clorada o bromada, o de neopreno, ya que dichos polímeros tienen una permeabilidad baja al oxígeno. Más preferentemente, el cuerpo del cierre está hecho de goma de butilo clorada. La resistencia a la radiación depende de la composición del polímero elastomérico. La resistencia a la radiación es relevante para usar con composiciones radiofarmacéuticas, pero también por la posibilidad de esterilización de los cierres mediante irradiación gamma. Los presentes inventores creen que los polímeros de butilo pueden aguantar una dosis de radiación de aproximadamente 50 kGy. PTFE puede aguantar solo 5 kGy, lo que quiere decir que las películas de PTFE no son adecuadas para la irradiación gamma. La película de ETFE de la presente invención puede aguantar 25-36 kGy, lo que la hace en particularmente adecuada para la presente invención, porque la irradiación gamma es un procedimiento de esterilización preferido.

Los cierres de la presente invención están recubiertos por su(s) superficie(s) que está(n) en contacto con el contenido del contenedor con un recubrimiento que comprende copolímero de etileno-tetrafluoroetileno (ETFE). Un recubrimiento adecuado de este tipo es el comercializado por Daikyo Seiko como Flurotec™. Preferentemente, el recubrimiento es una película que está laminada sobre el cierre. El espesor de la película de ETFE usada para laminar la superficie del tapón está, preferentemente, en el intervalo de 0,01 – 0,2 mm. Si el espesor de la película es inferior a 0,01 mm, la película tiende a romperse durante el moldeo o el procesamiento, al tiempo que su espesor es superior a 0,2 mm, la rigidez del laminado es demasiado grande para mantener u autosellado adecuado y las propiedades de perforación de la aguja.

Un recubrimiento adecuado de ETFE es el recubrimiento de ETFE Flurotec™. Preferentemente, el recubrimiento cubre todas las superficies del cierre excepto aquéllas que forman el área de sellado con el contenedor. El "área de sellado" es la parte del cierre que contacta con las paredes del contenedor (p. ej., el vidrio de un vial) y es responsable de proporcionar un sello hermético. Para el cierre de un vial, esto significa que el recubrimiento no se aplica a la parte inferior de la pestaña, ya que esta área se usa para conseguir un sello eficaz entre la interfaz del tapón y el vial. La Figura 1 muestra el área de sellado para un cierre de vial recubierto con Flurotec™ disponible. La ausencia de recubrimiento polimérico fluorado sobre el área de sellado, porque la fricción reducida del recubrimiento significa que los cierres completamente recubiertos exhiben una integridad inadecuada del sello. Esto conduce a problemas con la entrada de aire en el gas que ocupa el espacio superior del vial, además de dificultades con la aplicación de vacío (p. ej., condiciones de liofilización).

Cierres preferidos de la presente invención tienen una forma de iglú con una única ventilación. Esta forma es particularmente ventajosa para productos liofilizados, especialmente cuando el agua/aire se tiene que extraer del vial (en ocasiones con retrolenado de nitrógeno) en el aparato liofilizador antes de cerrar el vial. La forma de iglú de una sola ventilación no tiene bordes afilados ni rectos, lo que la convierte en más adecuada para la laminación en comparación con los tapones de dos patas, en la que los bordes son muy rectos y cualquier recubrimiento se rompería durante la laminación.

El recubrimiento de ETFE también proporciona una barrera excelente contra posibles extraíbles orgánicos e inorgánicos para minimizar la interacción entre el producto farmacológico y el cierre. La película de fluorocarbono también tiene una energía de superficie baja, lo que le confiere una lubricidad buena sin la necesidad de aceite de silicio, eliminando una fuente de contaminación con partículas. La película también garantiza que los tapones no se pegan a las estanterías en las cámaras de liofilización ni se agrupan durante los procedimientos de producción de lotes.

Se prefiere que los cierres de la presente invención se traten previamente para eliminar el gas oxígeno disuelto dentro del material del cierre y/o el recubrimiento, y los cierres se reequilibran en una atmósfera de un gas químicamente no reactivo, como se ha definido anteriormente, preferentemente nitrógeno o argón. Esto se puede llevar a cabo mediante diversos procedimientos, incluidos:

- (i) secado en seco para expulsar el aire/oxígeno mediante enfriamiento en presencia del gas no reactivo;
- (ii) aplicación de alto vacío (p. ej., en un aparato liofilizador), seguido de la introducción del gas no reactivo;
- (iii) combinaciones de (i) y (ii).

Se ha descubierto que dicho pretratamiento es particularmente útil para radiofarmacéuticos sensibles al aire, ya que significa que el contenido de oxígeno en el gas que ocupa el espacio superior del contenedor se puede mantener a un nivel muy bajo y estable. La justificación es que el recubrimiento de ETFE y/o la formulación de la goma de butilo del cierre pueden absorber el oxígeno y que cantidades pequeñas del gas oxígeno se pueden liberar lentamente en el vial durante el almacenamiento. Se cree que el gas oxígeno es muy soluble en el recubrimiento pelicular de ETFE y el gas se liberaría en el vial mediante un proceso de difusión. Este procedimiento se aceleraría siempre que la presión dentro del contenedor fuera inferior a la presión atmosférica (que, en ocasiones, es el caso con los agentes liofilizados). Uno de estos procedimientos de pretratamiento es el procedimiento (i), es decir el calor en seco.

Los agentes radiofarmacéuticos sensibles al aire son como se ha descrito anteriormente. Uno de estos agentes preferidos para la presente invención es ^{99m}Tc -tetrofosmina.

Cierres adecuados para usar en la presente invención están disponibles comercialmente en West Pharmaceutical Services Inc. (www.westpharma.com, 101 Gordon Drive, PO Box 645 Lionville, PA 19341, EE.UU.) o Daikyo Seiko Ltd (38-2 Sumida 3-Chome, Sumida-Ku, Tokyo, 131-0031, Japón) y tienen el recubrimiento de ETFE Flurotec™. Un cierre preferido es la serie D21 de Daikyo Seiko. Un cierre de vial preferido de dicha serie tiene la configuración V10 F451 W y la formulación de goma de clorobutilo indicada D21-7S. Esto corresponde al Cierre 5 del Ejemplo 1 (más adelante). Los cierres parcialmente recubiertos de la presente invención se preparan mediante un procedimiento de moldeo de dos etapas. En primer lugar se moldea la tapa, se recorta y se lava, y después se aplica a la pestaña. Esta técnica es muy diferente de la de recubrimiento mediante pulverización, en la que se recubre toda el área de superficie del cierre.

Radiofarmacéuticos preferidos para usar en los productos de la presente invención son aquéllos que son sensibles al aire, o que tienden a sufrir problemas de adsorción o interacción del cierre, por ejemplo, en virtud de la lipofiliidad que tiene un coeficiente de reparto de octanol-agua superior a 0,5.

Cuando el radiofarmacéutico comprende un complejo metálico de un metal radiactivo con un ligando sintético, los ligandos sintéticos preferidos son aquéllos que comprenden grupos de unión a metal de fosfina, tiol o isonitrilo. Cuando el radioisótopo es ^{99m}Tc o ^{95m}Tc , los grupos de unión a metal preferidos comprenden: Tetrofosmina; MIBI (1-isociano-2-metoxi-2-metilpropano); BAT (quelante de bis aminotiol N_2S_2) o MAG3 (N_3S mercaptoacetiltriglicina). Un radiofarmacéutico especialmente preferido para usar en los productos de la presente invención es ^{99m}Tc -tetrofosmina en el estado de oxidación de Tc(V) , es decir $^{99m}\text{Tc}(\text{O})_2(\text{tetrofosmina})_2^+$ (Myoview™). Se ha indicado que ^{99m}Tc -tetrofosmina sufre problemas de adsorción en plástico ms [Rodrigues y col., Nucl.Med.Comm., 22(1) 105-110 (2001)]; y Gunasekera y col., Nucl.Med.Comm., 22(5) 493-497 (2001)], por lo que cabe esperar que se beneficie de la reducción o eliminación de la posibilidad de problemas de interacción con el cierre que tienen como resultado, por ejemplo, la pérdida de radioactividad.

Cuando el radioisótopo es un emisor de positrones, preferentemente ^{18}F , el contenedor sellado de la primera realización se usa, preferentemente, como parte de un sintetizador automático. Con el término "sintetizador automático" se quiere decir un módulo automático basado en el principio de operaciones unitarias como describen Satyamurthy y col. [Clin.Positr.Imag., 2(5), 233-253 (1999)]. El término "operaciones unitarias" significa que los procesos complejos se reducen a una serie de sencillas operaciones o reacciones, que se pueden aplicar a una serie de materiales. Dichos sintetizadores automáticos se prefieren para el procedimiento del tercer aspecto (más adelante) y están disponibles comercialmente en una serie de proveedores [Satyamurthy y col., anteriormente],

incluido CTI Inc, GE Healthcare y Ion Beam Applications S.A. (Chemin du Cyclotron 3, B-1348 Louvain-La-Neuve, Bélgica). Los sintetizadores automáticos comerciales también están diseñados para proporcionar una protección adecuada contra radiación o para estar sin protección o localizados en una celda caliente protegida (es decir, una celda de fabricación diseñada especialmente para llevar a cabo radioquímica) para proteger al operador de la posible dosis de radiación. Dichos sintetizadores comerciales también comprenden contenedores adecuados para los residuos radiactivos líquidos generados como resultado de la preparación radiofarmacéutica.

Sintetizadores automáticos preferidos son aquéllos que comprenden un casete desechable o de un solo uso que comprende todos los reactivos no radiactivos, vasos de reacción y aparatos necesarios para llevar a cabo la preparación de un lote dado de radiofarmacéutico. El casete significa que el sintetizador automático tiene la flexibilidad de ser capaz de fabricar diversos radiofarmacéuticos diferentes con un riesgo mínimo de contaminación cruzada, simplemente cambiando el casete. Con el término "casete" se quiere decir una pieza del aparato diseñada para que quepa de forma extraíble e intercambiable sobre un aparato sintetizador automático (como se ha definido anteriormente), de un modo tal que el movimiento mecánico de las partes móviles del sintetizador controla la operación del casete desde fuera del casete, es decir externamente. Los casetes adecuados comprenden una matriz lineal de válvulas, cada una unida a un puerto en el que los reactivos o viales pueden estar unidos, mediante punción con aguja de un vial sellado con septo invertido o mediante juntas herméticas a gas. Cada válvula tiene una junta macho-hembra que interacciona con un brazo móvil correspondiente del sintetizador automático. De este modo, la rotación externa del brazo controla la apertura o cierre de la válvula cuando el casete está unido al sintetizador automático. Partes móviles adicionales del sintetizador automático están diseñadas para ajustarse en las puntas del émbolo de la jeringuilla y, por tanto, suben o bajan los tubos de la jeringuilla.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un kit para la preparación del producto del agente generador de imágenes de la primera realización, que comprende el contenedor sellado con el cierre, como se define en la primera realización, habiendo proporcionado en su interior un precursor no radiactivo adecuado para la preparación de la composición radiofarmacéutica como se ha definido en la primera realización, en el que dicho precursor comprende un sustituyente reactivo (X^R) capaz de reaccionar con un suministro del radioisótopo de la primera realización, para dar dicha composición radiofarmacéutica.

El radiofarmacéutico del producto del agente generador de imágenes y aspectos preferidos del mismo son como se ha descrito para la primera realización (anteriormente).

El "precursor" comprende adecuadamente un derivado no radiactivo diseñado de modo que la reacción química con una forma química conveniente del radioisótopo deseado se produce de forma específica de sitio; se puede realizar en un número mínimo de etapas (idealmente una sola etapa) y sin la necesidad de purificación significativa (idealmente sin purificación adicional), para dar el radiofarmacéutico deseado. Dichos precursores son sintéticos y pueden obtenerse convenientemente con una buena pureza química. El "precursor" puede comprender opcionalmente un grupo protector (PGP) para ciertos grupos funcionales de cualquier molécula biológica presente. Precursores adecuados se describen en Bolton, J.Lab.Comp.Radiopharm., 45, 485-528 (2002).

Con el término "grupo protector" (PGP) se quiere decir un grupo que inhibe o suprime las reacciones química no deseadas pero que está diseñado para ser suficientemente reactivo que se puede escindir del grupo funcional en cuestión en condiciones lo bastante suaves que no modifiquen el resto de la molécula. Tras la desprotección se obtiene el producto deseado. Los grupos protectores son bien conocidos para los expertos en la técnica y se escogen adecuadamente de, para grupos amina: Boc (en el que Boc es terc-butiloxycarbonilo), Fmoc (en el que Fmoc es fluorenilmetoxycarbonilo), trifluoroacetilo, aliloxycarbonilo, Dde [es decir, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etil] o Npys (es decir, 3-nitro-2-piridinsulfenilo); y para grupos carboxilo: éster metílico, éster terc-butílico o éster bencílico. Para grupos hidroxilo, los grupos protectores adecuados son: metilo, etilo o terc-butilo; alcoximetilo o alcoxietilo; bencilo; acetilo; benzoilo; tritilo (Trt) o trialkilsililo, tal como terc-butildimetilsililo. Para grupos tiol, los grupos protectores adecuados son: tritilo y 4-metoxibencilo. El uso de otros grupos protectores se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', Theodor W. Greene y Peter G. M. Wuts, (Third Edition, John Wiley & Sons, 1999).

Los kits de la segunda realización comprenden, preferentemente, el precursor en forma no pirógena estéril, de modo que la reacción con una fuente estéril del radioisótopo da el radiofarmacéutico deseado con el número mínimo de manipulaciones. Dichas consideraciones son particularmente importantes para radiofarmacéuticos en los que el radioisótopo tiene una semivida relativamente corta y para facilidad de manipulación y, por tanto, menor dosis de radiación para el radiofarmacéutico. Por tanto, el medio de reacción para la reconstitución de dichos kits es, preferentemente, un "vehículo biocompatible" como se ha definido anteriormente y, más preferentemente, es acuoso.

Los contenedores sellados del kit y las realizaciones preferidas de los mismos son como se ha descrito para la primera realización.

Sustituyentes reactivos (X^R) adecuados comprenden:

- (i) un ligando sintético capaz de formar un complejo con un ion metálico radiactivo;

- (ii) un derivado organometálico, tal como trialquilestannano o trialquilsilano;
- (iii) un haluro de alquilo, tosilato de alquilo o mesilato de alquilo para sustitución nucleofílica;
- (iv) un derivado que contiene un anillo aromático activado frente a la sustitución nucleofílica o electrofílica;
- (v) un derivado que contiene un grupo funcional que sufre alquilación fácil;
- (vi) un derivado que alquila compuestos que contienen tiol para dar un producto que contiene tioéter;
- (vii) un derivado que sufre condensación con un aldehído o una cetona;
- (viii) un derivado que está acilado por un grupo de éster activo.

Cuando el radioisótopo comprende un ion metálico radiactivo, los precursores preferidos son aquéllos en los que X^R comprende un ligando sintético. Ligandos sintéticos adecuados, incluidos los aspectos preferidos de los mismos, son áreas descritas para la primera realización. Como se ha indicado en la primera realización, el ligando sintético puede estar opcionalmente conjugado con una molécula biológica dirigida.

Cuando el radioisótopo comprende un halógeno radiactivo emisor de rayos gamma o un no metal radiactivo emisor de positrones, precursores preferidos son aquéllos en los que X^R comprende un derivado que sufre halogenación nucleofílica o electrofílica directa, sufre alquilación fácil con un agente alquilante marcado escogido de haluro de alquilo o fluoroalquilo, tosilato, triflato (es decir, trifluoromeranosulfonato), mesilato, maleimida o un resto de haloacetilo-N marcado, restos de tiol alquilatos, para formar enlaces tioéter; o sufre condensación con un éster activo marcado, aldehído o cetona. Ejemplos de la primera categoría son:

- (a) derivados organometálicos, tal como trialquilestannano (p. ej., trimetilestannilo o tributilestannilo) o un trialquilsilano (p. ej., trimetilsililo);
- (b) un yoduro de alquilo o bromuro de alquilo no radiactivo para intercambio de halógeno, y tosilato o triflato de alquilo para halogenación nucleofílica;
- (c) anillos aromáticos activados frente a halogenación electrofílica (p. ej., fenoles) y anillos aromáticos activados contra halogenación nucleofílica (p. ej., Yodohino de arilo, diazonio de arilo, sales de trialquilamonio de arilo o derivados de nitroarilo).

Derivados preferidos que sufren alquilación fácil son grupos alcoholes, fenoles, amina o tiol, especialmente tioles y aminas primarias o secundarias estéricamente dificultadas. Derivados preferidos que alquilan reactantes de radioisótopos que contienen tiol son derivados de maleimida o grupos N-haloacetilo. Ejemplos preferidos del último son derivados de N-cloroacetilo y N-bromoacetilo.

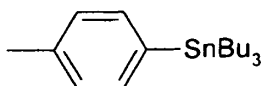
Derivados preferidos que sufren condensación con un resto éster activo marcado son aminas, especialmente aminas primarias o secundarias estéricamente dificultadas.

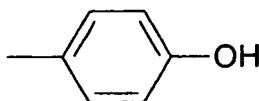
Derivados preferidos que sufren condensación con un aldehído o una cetona marcados son grupos aminooxi e hidrazidas, especialmente derivados aminooxi.

El "precursor" puede suministrarse, opcionalmente, unido covalentemente a una matriz de soporte sólido. De este modo, el producto del agente generador de imágenes deseado forma, en solución, mientras que los materiales de partida y las impurezas permanecen unidos a la fase sólida. Precursores para la fluoración electrofílica de la fase sólida con ^{18}F -fluoruro se describen en el documento WO 03/002489. Precursores para la fluoración nucleofílica en fase sólida con ^{18}F -fluoruro se describen en el documento WO 03/002157. Por tanto, el precursor unido al soporte sólido puede proporcionarse como un cartucho de kit que se puede enchufar en un sintetizador automático adaptado adecuadamente. El cartucho puede contener, aparte del precursor unido al soporte sólido, una columna para eliminar el ion fluoruro indeseado y un vaso adecuado conectado para permitir que la mezcla de reacción se evapore y permitir que el producto se formula según sea necesario. Los reactivos y disolventes y otros consumibles requeridos para la síntesis también se pueden incluir junto con un disco compacto portador del software que permita hacer funcionar el sintetizador de un modo que cumpla los requisitos del cliente para la concentración radiactiva, volúmenes, tiempo de administración etc. De un modo conveniente, todos los componentes del kit son desechables para minimizar la posibilidad de contaminación entre ciclos y se garantizará la esterilidad y la calidad.

Cuando un radioisótopo es un radiohalógeno, X^R comprende adecuadamente: Un átomo de halógeno precursor no radiactivo tal como un yoduro o bromuro de arilo (para permitir el intercambio con yodo radiactivo); un anillo arilo precursor activado (p. ej., grupos fenol o anilina); un anillo imidazol; un anillo indol; un compuesto precursor organometálico (p. ej., trialquilestaño o trialquilsililo); o un precursor orgánico tal como triacenos o un grupo saliente bueno para sustitución nucleofílica tal como una sal de yodonio.

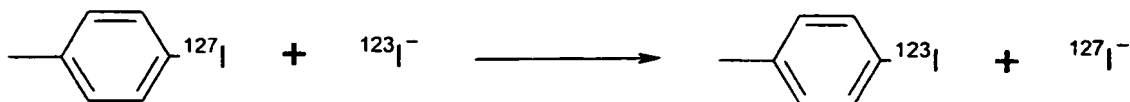
Procedimientos para introducir halógenos radiactivos (incluidos ^{123}I y ^{18}F) se describen en Bolton, J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528 (2002). Ejemplos de grupos arilo precursores adecuados a los que se pueden unir halógenos radiactivos, especialmente yodo, se proporcionan a continuación:





Ambos contienen sustituyentes que permiten la sustitución fácil de yodo radiactivo en el anillo aromático. Sustituyentes alternativos que contienen yodo radiactivo se pueden sintetizar mediante yodación directa mediante intercambio con radiohalógeno, por ejemplo

5



10 Cuando el radiohalógeno comprende un isótopo radiactivo de yodo, el átomo de yodo radiactivo está unido, preferentemente, mediante un enlace covalente directo a un anillo aromático, tal como un anillo de benceno o un grupo vinilo, ya que se sabe que los átomos de yodo unidos a sistemas alifáticos saturados son susceptibles al metabolismo *in vivo* y, por tanto, la pérdida de yodo radiactivo. Un átomo de yodo unido a un anillo de arilo activado, como fenol, también se ha observado, en ciertas circunstancias, que tienen una estabilidad *in vivo* limitada.

15 Cuando el radioisótopo comprende un halógeno radiactivo, tal como ^{123}I o ^{18}F , X^R comprende, preferentemente, un grupo funcional que reaccionará de forma selectiva con un sintón marcado radiactivamente y, por tanto, tras conjugación da el radiofarmacéutico. Con el término "sintón marcado radiactivamente" se quiere decir una molécula orgánica sintética pequeña que es:

- 20 (i) ya marcada radiactivamente de modo que el radiomarcaje está unido al sintón de un modo estable;
 (ii) comprende un grupo funcional diseñado para reaccionar de forma selectiva y específica con un correspondiente grupo funcional que es parte del compuesto deseado que se va a marcar radiactivamente. Este enfoque da mejores oportunidades para generar radiofarmacéuticos con mejor estabilidad *in vivo* del radiomarcaje con respecto a los abordajes de radiomarcaje directo.

25 Un enfoque de sintón también permite mayor flexibilidad en las condiciones usadas para la introducción del radioisótopo. Esto es importante cuando, por ejemplo, la molécula biológica dirigida exhibe una inestabilidad significativa en condiciones básicas. Además, por tanto no son adecuadas para abordajes de marcaje directo convencionales mediante reacciones de desplazamiento nucleofílico en condiciones básicas.

Ejemplos de precursores adecuados para la generación de agentes generador de imágenes de la presente invención son aquéllos en los que X^R comprende un grupo aminooxi, un grupo tiol, un grupo amina, un grupo maleimida o un grupo N-haloacetilo. Un procedimiento preferido para marcaje selectivo es usar derivados aminooxi de péptidos como precursores, como enseñan Poethko y col. [J. Nuc. Med., 45, 892-902 (2004)]. Dichos precursores se condensan después con un sintón radiohalogenado-benzaldehído en condiciones ácidas (p. ej., a pH de 2 a 4), para dar el agente radiohalogenado deseado a través de un enlace éter oxima estable. Por tanto, X^R comprende, preferentemente, un grupo aminooxi de fórmula $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-\text{NH}_2$. Otro procedimiento preferido de marcaje es cuando X^R comprende un grupo tiol que está alquilado con sintón que contiene maleimida radiohalogenada en condiciones neutras (pH 6,5-7,5) como enseñan, por ejemplo, Toyokuni y col. [Bioconj. Chem. 14, 1253-1259 (2003)] para marcar péptidos que contienen tiol.

Un procedimiento de marcaje preferido adicional es cuando X^R comprende un grupo amina que se condensa con el sintón N-succinimidil 4-[^{123}I]yodobenzoato a pH 7,5-8,5, para dar productos unidos mediante enlace amida. El uso de éster de N-hidroxisuccinimida para marcar péptidos lo enseñan Vaidyanathan y col [Nucl. Med. Biol., 19(3), 275-281 (1992)] y Johnstrom y col. [Clin. Sci., 103 (Suppl. 48), 45-85 (2002)].

40 Cuando el radioisótopo comprende un isótopo radioactivo de flúor, el átomo de flúor radioactivo puede formar parte de un grupo fluoroalquilo o fluoroalcoxi, ya que los fluoruros de alquilo son resistentes al metabolismo *in vivo*. La radiofluoración puede llevarse a cabo mediante marcaje directo usando la reacción de ^{18}F -fluoruro con un precursor adecuado que tiene un grupo saliente bueno, tal como un bromuro de alquilo, mesilato de alquilo o tosilato de alquilo. Como alternativa, el átomo de flúor radiactivo puede estar unido mediante un enlace covalente directo a un anillo aromático tal como un anillo de benceno. Para dichos sistemas de arilo, el precursor comprende adecuadamente un anillo nitroarilo activado, una sal de diazonio de arilo o una sal de trialquilamonio de arilo. No obstante, la radiofluoración directa de biomoléculas es, a menudo, perjudicial para los grupos funcionales sensibles, ya que estas reacciones nucleofílicas se llevan a cabo con iones de [^{18}F]fluoruro anhidros en disolventes apróticos polares en condiciones básicas fuertes.

45

Cuando el precursor de la segunda realización es inestable en condiciones básicas, la radiofluoración directa de precursores no es un procedimiento de marcaje preferido. En estas circunstancias, los procedimientos de radiofluoración preferidos implican el uso de sintones radiomarcados que están conjugados de forma selectiva al precursor, como se ha tratado anteriormente para el marcaje con radiohalógenos en general.

5 ^{18}F también se puede introducir mediante N-alquilación de precursores de amina con agentes alquilantes tales como $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OMs}$ (en la que Ms es mesilato) para dar N- $(\text{CH}_2)_3^{18}\text{F}$, O-alquilación de grupos hidroxilo con $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OMs}$, $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OTs}$ o $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ o S-alquilación de grupos tiol con $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OMs}$ o $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$. ^{18}F también se puede introducir mediante alquilación de grupos de N-haloacetilo con un reactante $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, para dar derivados de $\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3^{18}\text{F}$ o con un reactante $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, para dar derivados de $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3^{18}\text{F}$. ^{18}F también se puede introducir mediante reacción de precursores que contienen maleimida con $^{18}\text{F}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$. Para los sistemas de arilo, el desplazamiento nucleofílico de ^{18}F -fluoruro de una sal de diazonio de arilo, un compuesto de nitroarilo o una sal de amonio cuaternario de arilo son vías adecuadas para los sintones marcados con ^{18}F arilo útiles para la conjugación a precursores.

15 Los precursores en los que X^{R} comprende un grupo de amina primaria también se pueden marcar con ^{18}F mediante aminación reductora usando $^{18}\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$, como enseñan Kahn y col. [J. ab. Comp. Radiopharm. 45, 1045-1053 (2002)] y Borch y col. [J. Am. Chem. Soc. 93, 2897 (1971)]. Este enfoque también puede aplicarse útilmente a aminas primarias de arilo, tal como compuestos que comprenden grupos de NH_2 -fenilo o CH_2NH_2 -fenilo.

20 Un procedimiento especialmente preferido para el marcaje con ^{18}F de precursores basados en péptidos es cuando X^{R} comprende un grupo aminooxi de fórmula $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-\text{NH}_2$ que está condensado con $^{18}\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$ en condiciones ácidas (p. ej., a pH de 2 a 4). Este procedimiento es particularmente útil para precursores que son sensibles a bases.

Otros detalles de vías sintéticas para los derivados marcados con ^{18}F son descritos por Bolton, J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528 (2002).

25 Los kit no radiactivos de la segunda realización pueden además comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como radioprotectores, conservantes antimicrobianos, agentes de ajuste del pH o cargas.

30 Con el término "radioprotector" se quiere decir un compuesto que inhibe las reacciones de degradación, tal como procesos redox, atrapando los radicales libres altamente reactivos, tales como los radicales libres que contienen oxígeno que surgen a partir de radiólisis del agua. Los radioprotectores de la presente invención se escogen adecuadamente de: ácido ascórbico, ácido paraaminobenzoico (es decir, ácido ascórbico, ácido 4-aminobenzoico), ácido gentísico (es decir, ácido 2,5-dihidroxibenzoico) y sales de los mismos con un catión biocompatible. Con el término "catión biocompatible" se quiere decir un contraion cargado positivamente que forma una sal con un grupo ionizado cargado negativamente, en el que dicho contraion cargado positivamente también es no tóxico y, por tanto, adecuado para la administración al cuerpo de mamífero, especialmente al cuerpo humano. Ejemplos de cationes biocompatibles adecuados incluyen: los metales alcalinos sodio o potasio; los metales alcalino térreos calcio y magnesio; y el ion amonio. Cationes biocompatibles preferidos son sodio y potasio, más preferentemente sodio.

35 Con el término "conservante antimicrobiano" se quiere decir un agente que inhibe el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos, tales como bacterias, levaduras o mohos. El conservante antimicrobiano puede también exhibir algunas propiedades bactericidas, en función de la dosis. El papel principal del(los) conservante(s) antimicrobiano(s) de la presente invención es inhibir el crecimiento de cualquiera de estos microorganismos en la composición radiofarmacéutica después de la reconstitución, es decir en el mismo producto diagnóstico radioactivo. No obstante, el conservante antimicrobiano puede usarse opcionalmente para inhibir el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos en uno o más componentes del kit no radiactivo de la presente invención antes de la reconstitución. Conservante(s) antimicrobiano(s) adecuado(s) incluye(n): los parabenos, es decir paraben de metilo, etilo, propilo o butilo, o mezclas de los mismos; alcohol bencílico; fenol; cresol; cetrimida y tiomersal. El(Los) conservante(s) antimicrobiano(s) preferido(s) son los parabenos

40 Con la expresión "agente de ajuste de pH" se quiere decir un compuesto o mezcla de compuestos útiles para garantizar que el pH del kit reconstituido esté dentro de los límites aceptables (pH de aproximadamente 4,0 a 10,5) para administración a seres humanos o mamíferos. Dichos agentes de ajuste de pH adecuados incluyen tampones farmacéuticamente aceptables, tales como tricina, fosfato o TRIS [es decir, tris(hidroximetil)aminoetano] y bases farmacéuticamente aceptables tales como carbonato sódico, bicarbonato sódico o mezclas de los mismos. Cuando se emplea el conjugado en forma de sal ácida, el agente de ajuste de pH puede proporcionarse, opcionalmente, en un vial o recipiente separado, de forma que el usuario del kit pueda ajustar el pH como parte de un procedimiento de múltiples etapas.

45 Con el término "carga" se quiere decir un agente espesante que puede facilitar la manipulación del material durante la producción y la liofilización. Las cargas adecuadas incluyen sales inorgánicas tales como cloruro sódico y azúcares hidrosolubles o alcoholes de azúcar tales como sacarosa, maltosa, manitol o trehalosa.

Los kit preferidos de la presente invención son aquéllos que comprenden los precursores preferidos descritos anteriormente para cada clase de radioisótopo, es decir iones de metales radiactivos, radiohalógenos emisores de

rayos gamma o no metales radiactivos emisores de positrones.

Los kit de la presente invención son particularmente útiles para precursores liofilizados y están diseñados para dar preparaciones sin pirógenos estériles. Dichos kit pueden necesitar tener una caducidad útil de varios meses y, por tanto, es probable que se exacerbe cualquier problema de sensibilidad al aire o de adsorción. Cuando el kit es para la preparación de un radiofarmacéutico que comprende un complejo metálico de un metal radiactivo con un ligando sintético, precursores de ligandos sintéticos preferidos son aquéllos que comprenden grupos de unión a metal de fosfina, tiol o isonitrilo. Cuando el radioisótopo es ^{99m}Tc o ^{95m}Tc , los grupos de unión a metal preferidos comprenden: Tetrofosmina; MIBI (1-isociano-2-metoxi-2metilpropano); BAT (quelante de bis aminotiol N_2S_2), tal como el conjugado de quelante de tropano TRODAT-1 [Meegalla y col., J. Med. Chem., 40, 9-17 (1997)]; o MAG3 (N_3S mercaptoacetiltriglicina). Un grupo de unión a metal especialmente preferido es tetrofosmina.

El kit de la segunda realización puede estar formulado, opcionalmente, como un kit de múltiples dosis, en el que el kit está formulado de un modo tal que a partir de un solo kit se puedan obtener de 4 a 30 dosis unitarias del radiofarmacéutico para un paciente. El kit de múltiples dosis tiene que ser lo bastante sólido para aguantar niveles significativamente más elevados de radiactividad y, también, volúmenes de solución mayores que el kit convencional. Los contenedores para el vial de múltiples dosis son, adecuadamente, un volumen de 20 a 50 cm^3 , preferentemente de 20 a 40 cm^3 , más preferentemente un volumen de cm^3 . El kit de múltiples dosis comprende material suficiente para múltiples dosis para el paciente (p. ej., hasta 100 GBq de ^{99m}Tc por vial), de modo que se pueden extraer dosis únicas para el paciente con jeringuillas de calidad clínica a varios intervalos de tiempo durante la vida viable de la preparación estabilizada para adaptarse a la situación clínica. Los kit de múltiples dosis de la presente invención se formulan para ser adecuados para obtener de 4 a 30, preferentemente de 6 a 24 de estas dosis unitarias del radiofarmacéutico de un modo reproducible.

Por definición, dichos kit de múltiples dosis tienen que poder aguantar un número significativo de punciones en el cierre al tiempo que mantienen la integridad de esterilidad y sin generar partículas del cierre no deseadas ("formación de núcleos"), que podrían soltarse y caer en la composición radiofarmacéutica. Se ha demostrado que los cierres de la presente invención son capaces de aguantar estas múltiples perforaciones con éxito.

Un precursor de ligando sintético especialmente preferido para usar en los kit de la presente invención es la tetrofosmina. Una formulación en kit de tetrofosmina especialmente preferida corresponde a la del agente para pruebas generador de imágenes cardíacas de GE Healthcare MyoviewTM, es decir la formulación liofilizada:

Tetrofosmina	0,23 mg
Cloruro estannoso dihidrato	30 μg
Sulfosalicilato disódico	0,32 mg
D-gluconato sódico	1,0 mg
Hidrógenocarbonato sódico	1,8 mg
pH al reconstituir	8,3 - 9,1,

que se sella en gas nitrógeno USP/NF en un vial de vidrio de 10 ml, que, tras la reconstitución con inyección de pertecnetato (^{99m}Tc) sódico estéril Farmacopea de EE.UU./Farmacopea europea, da una solución que contiene radiofarmacéutico para imágenes cardíacas ^{99m}Tc -tetrofosmina.

El kit de tetrofosmina puede comprender opcionalmente un radioprotector, como se ha definido anteriormente. Se ha descubierto que la incorporación de un radioprotector de ácido ascórbico en estos kit confiere la ventaja de que el complejo ^{99m}Tc -tetrofosmina está preparado con una pureza radioquímica (PRQ) buena y con buena estabilidad tras la reconstitución durante hasta 12 horas después de la preparación, sin la necesidad de la etapa de añadir aire de ambas técnicas anteriores [Murray y col., Nucl. Med. Comm., 21, 845-849 (2000)] y la Ficha Técnica de MyoviewTM. Esta es una útil simplificación, ya que elimina una etapa del procedimiento que significa una manipulación menos y, por tanto, tiene como resultado la reducción de la dosis de la radiación para el operario, además de que es más rápida y más fácil de realizar. La etapa de adición de aire también es algo inhabitual en la práctica de la radiofarmacia y, por tanto, existe el riesgo de que podría omitirse de forma accidental, con el consiguiente efecto adverso sobre la PRQ.

La concentración del radioprotector para usar en los kit que contienen tetrofosmina de la presente invención es, adecuadamente, de 0,0003 a 0,7 molar, preferentemente de 0,001 a 0,07 molar, más preferentemente de 0,0025 a 0,01 molar. Para el ácido ascórbico, esto corresponde a una concentración adecuada de 0,05 a 100 mg/cm^3 , preferentemente de 0,2 a 10 mg/cm^3 , más preferentemente de 0,4 a 1,5 mg/cm^3 .

El kit que contiene tetrofosmina de la presente invención está formulado, preferentemente, de un modo tal que el pH de la solución al reconstituir con agua o solución salina es de 8,0 a 9,2, más preferentemente de 8,0 a 8,6. Esto significa que, cuando el radioprotector es ácido ascórbico, es decir un ácido, la cantidad de agente de ajuste de pH tiene que ajustarse. Esto es necesario para garantizar que el pH óptimo del kit para: el radiomarcage con ^{99m}Tc de

tetrofosmina, la estabilidad posterior a la reconstitución y la idoneidad para administración al paciente se mantiene. Una formulación de kit de este tipo preferida para una presentación en vial de 30 ml de múltiples dosis es:

Tetrofosmina	0,69 mg,
Cloruro estannoso dihidrato	90 µg,
Sulfosalicilato disódico	0,96 mg,
D-gluconato sódico	3,0 mg,
Ácido ascórbico	5,0 mg,
Hidrógenocarbonato sódico	11,0 mg,
pH al reconstituir con solución salina	8,3 to 9,1.

5 Los radioprotectores para los kit que contienen tetrofosmina se escogen, preferentemente, de ácido ascórbico y sales del mismo, con un catión biocompatible. Los radioprotectores de la presente invención están disponibles comercialmente en una serie de proveedores.

10 La tetrofosmina es una fosfina terciaria y moderadamente sensible al aire. Por tanto, los kit que contienen tetrofosmina son particularmente sensibles a cualquier entrada de oxígeno en el gas que ocupa la parte superior. La oxidación en el óxido de fosfina es esencialmente irreversible y afecta a la caducidad viable no radiactiva del kit. Los presentes inventores indican que el contenido en oxígeno del espacio de la parte superior no es simplemente una función de la porosidad del cierre. Por tanto, la eficacia del sello del cierre-contenedor durante el proceso de liofilización es también extremadamente importante para los kit liofilizados. Los cierres de la presente invención cumplen ambos criterios, mientras que muchos cierres recubiertos de fluorocarbono no siempre son adecuados para productos liofilizados. El recubrimiento de ETFE también ayuda a suprimir la adsorción del precursor en el cierre y se ha descubierto que esto es particularmente útil para la tetrofosmina.

15 Esto conduce a ventajas significativas. En primer lugar, la caducidad útil de los kit no radiactivos se puede extender de 35 a aproximadamente 52 semanas (cuando se usan cierres pretratados). En segundo lugar, los kit Myoview™ actualmente se transportan a de 1 a 8 °C para conservar el rendimiento del kit. Esto se consigue empaquetando los kit en envases de hielo en contenedores aislados. Con el cierre mejorado y el procedimiento de pretratamiento de la presente invención, cabe esperar que los kit sean lo bastante estables como para que se puedan enviar a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), de modo que se obvia la necesidad de envases adicionales para mantener el enfriamiento.

20 Un extenso abanico de fuentes de radioisótopos para usar junto con el precursor está disponible comercialmente, como el propio radioisótopo o como un generador de radioisótopos de una serie de proveedores. Estos incluyen: iones haluro tales como ¹³¹I-yoduro o ¹⁸F-fluoruro; o iones de radiometales, tales como cloruro de ¹¹¹In-indio o ^{99m}Tc-pertecnetato. Cuando el radioisótopo es tecnecio, el material de partida de tecnecio habitual es pertecnetato, es decir TcO₄, que es tecnecio en el estado de oxidación Tc(VII). El mismo pertecnetato no forma fácilmente complejos metálicos, por tanto, la preparación de complejos con tecnecio normalmente requiere la adición de un agente reductor adecuado, tal como el ion estannoso, para facilitar la formación de complejos reduciendo el estado de oxidación del tecnecio a los estados de oxidación menores, normalmente de Tc(I) a Tc(V). El disolvente puede ser orgánico o acuoso, o mezclas de los mismos, y, preferentemente, es un vehículo biocompatible. El vehículo biocompatible y los aspectos preferidos del mismo son como se ha descrito anteriormente.

25 Se dispone de otros radioisótopos mediante procedimientos estándar [McQuade y col., Curr. Med. Chem., 12(7), 807-818 (1995); Finn y col., en "Principles & Practice of Positron Emission Tomography", R. L. Wahl y col. (Eds), Capítulo 1 páginas 1-15 (2002) y Elliott y col. en "Textbook of Radiopharmacy", 3ª edición, C. B. Sampson (Ed), Capítulo 2 páginas 19-29 (1999)].

30 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación del producto del agente generador de imágenes de la primera realización, que comprende la reacción de:

- 40 (i) el precursor de la segunda realización; con
(ii) un suministro del radioisótopo de la primera realización;

en el contenedor sellado de la primera realización o en un vaso de reacción aparte, seguido de transferencia del producto de reacción al contenedor sellado de la primera realización.

45 Aspectos preferidos del precursor del reactante (i) del procedimiento son como se ha descrito en la segunda realización. La fuente del radioisótopo del reactante (ii) del procedimiento es como se ha descrito en la primera y la segunda realización (anteriormente). Preferentemente, el procedimiento se lleva a cabo de un modo tal que el precursor se suministra como el kit de la segunda realización. El suministro del radioisótopo se suministra, preferentemente, en un vehículo biocompatible, como se ha descrito en la primera realización. Preferentemente, el procedimiento de preparación se lleva a cabo dentro del contenedor sellado de las reivindicaciones 1 a 6, de modo que no es necesaria la etapa de transferencia.

Cuando el radioisótopo es un emisor de positrones, el procedimiento de preparación (es decir, la reacción y/o la transferencia del producto de reacción) se lleva a cabo usando un aparato sintetizador automático.

5 Particularmente cabe esperar que las preparaciones radiofarmacéuticas que requieren calentamiento para preparar el producto del agente generador de imágenes se beneficien del uso de los cierres o kit de la presente invención, ya que el calentamiento aumenta la probabilidad de las interacciones del cierre y/o las fugas de impurezas desde el cierre.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso del cierre como se ha definido en la primera realización para sellar contenedores, que comprende:

- 10 (i) la composición radiofarmacéutica de la primera realización; o
(ii) el kit de la segunda realización.

15 Radiofarmacéuticos y kit preferidos son como se ha descrito en las realizaciones primera y segunda, respectivamente. Los cierres preferidos son como se definen en la primera realización. Cuando el radioisótopo de la composición radiofarmacéutica es un emisor de positrones, el contenedor forma parte de, preferentemente, un aparato sintetizador automático. Aspectos preferidos del aparato sintetizador automático son como se ha descrito anteriormente. Se cree que las ventajas de usar dichos cierres para aplicaciones radiofarmacéuticas no se han reconocido anteriormente.

20 La invención se ilustra mediante los ejemplos que se detallan más adelante. El Ejemplo 1 muestra que, para los kit que contienen tetrofosmina, muchos cierres tienen propiedades menos que ideales y que los cierres de la presente invención proporcionan una mejora importante. El Ejemplo 2 muestra cómo los cierres de la presente invención pueden mejorar todavía más mediante pretratamiento para eliminar el gas oxígeno disuelto y sustitución con nitrógeno. El Ejemplo 3 muestra que el perfil de la PRQ de un kit que contiene tetrofosmina liofilizada preparado usando un cierre de la presente invención era idéntico al de un kit de Myoview™ de referencia (tapón sin recubrir). Esto muestra que no hay nuevas impurezas radiactivas debido al cierre recubierto con ETFE. El Ejemplo 4 muestra que las combinaciones del cierre de la presente invención son adecuadas para usar con viales radiofarmacéuticos de múltiples dosis. El Ejemplo 5 proporcionar un procedimiento de pretratamiento mejorado para minimizar los niveles del gas oxígeno a la parte superior en viales sellados de la presente invención durante el almacenamiento. El Ejemplo 6 muestra que los cierres de la presente invención exhiben ventajas para usar con kit radiofarmacéuticos liofilizados.

25 La Figura 1 muestra el área de sellado para un cierre de vial recubierto con Flurotec™ disponible. La Figura 2 muestra el gas oxígeno que ocupa la parte superior en función del tiempo de almacenamiento tras la preparación.

Ejemplo 1: Cierres para kit que contienen tetrofosmina liofilizada.

Se encontraron los siguientes cierres:

Tabla 1

Cierre [§]	Formulación	Configuración	Forma*	Recubrimiento	Composición [§]
1	4432/50	1178	A	No	Clorobutilo
2	4588/40	1178	A	No	Clorobutilo/isopreno
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™	Clorobutilo
6	D21-7S	V10-F597 W	B	Flurotec™	Clorobutilo
7	FM259/0	V9154	A	Omniflex Plus™	Bromobutilo
8	FM259/0	V9172	B	Omniflex Plus™	Bromobutilo
9	Ph701/40	F1018	B	No	Clorobutilo
10	4416/50	S87T	A	No	Bromobutilo
11	B0344C	PT23	A	Elastoshield™	Clorobutilo
12	B0344C	PT24	A	Elastoshield™ ^p	Clorobutilo

(continuación)

Cierre§	Formulación	Configuración	Forma*	Recubrimiento	Composición§
13	GR02019900	SL 13619		No	Clorobutilo
14	6720GC 5	C1558	A	No	Bromobutilo

§Cierres comerciales obtenidos de los proveedores: 1, 2, 9 y 10 West Pharma; 3-6 Daikyo; 7 y 8 Helvoet; 11 y 12 Itran-Tomkins; 13 Seal line y 14 Stelmi.
 *Forma A = Dos patas (doble ventilación)
 *Forma B = Iglú (una ventilación)
 § IIR = copolímero isobutileno-isopreno

5 Las formulaciones liofilizadas del kit de tetrofosmina (de acuerdo con la formulación de Myoview™ citada en la segunda realización) se prepararon usando los cierres 1-14 de la Tabla 1. El contenido de tetrofosmina y el contenido del gas oxígeno que ocupa el espacio superior se analizaron a intervalos de tiempo tras la preparación del kit. El contenido de oxígeno que ocupa el espacio superior se midió purgando el vial con nitrógeno puro y pasando el gas efluente a través de un detector de oxígeno electroquímico. La señal integrada da el contenido total de oxígeno. Los resultados, en comparación con el producto comercial actual Myoview™ (que era un cierre de clorobutilo sin recubrir, formulación de West PH701/45 marrón rojizo, forma 1178) se resumen en la Tabla 2:

10 Tabla 2: Resultados del ensayo comparativo de cierres

Cierre	Resultados
1	No se observan indicios de reducción de pérdida de tetrofosmina.
2	No se observan indicios de reducción de pérdida de tetrofosmina.
3	Fallo de espec. de oxígeno tras 6 semanas en estabilidad en condiciones de estrés.
4	Fallo de espec. de oxígeno tras 6 semanas en estabilidad en condiciones de estrés.
5	Paso de espec. de oxígeno tras 6 semanas en estabilidad en condiciones de estrés.
6	Fallo de espec. de oxígeno tras 6 semanas en estabilidad en condiciones de estrés.
7	Fallo de los requisitos iniciales de oxígeno (LT 10 µl) debido a que los cierres se salen.
8	Fallo de los requisitos iniciales de oxígeno (LT 10 µl) debido a que los cierres se salen.
9	No se redujeron las pérdidas de tetrofosmina. Inicialmente demasiado alto el contenido de oxígeno.
10	No se redujeron las pérdidas de tetrofosmina. Inicialmente demasiado alto el contenido de oxígeno.
11	Fallo de los requisitos iniciales de oxígeno (LT 10 µl) debido a que los cierres se salen.
12	Fallo de los requisitos iniciales de oxígeno (LT 10 µl) debido a que los cierres se salen.
13	No se redujeron las pérdidas de tetrofosmina. Inicialmente demasiado alto el contenido de oxígeno.
14	No se redujeron las pérdidas de tetrofosmina. Inicialmente demasiado alto el contenido de oxígeno.

Ejemplo 2: Pretratamiento de los cierres.

Los cierres recubiertos con ETFE (cierre nº 5 del Ejemplo 1) se trataron previamente calentando en un horno de calor seco en dos condiciones diferentes. Las condiciones fueron 123 °C a 15 horas y 80 °C a 20 horas. Se dejó que

los cierres se enfriaran y después se empaquetaron en bolsas de polietileno y se esterilizaron (usando irradiación gamma). Los tapones se usaron para sellar viales de vidrio vacíos en 1 a 2 días (para prevenir la reabsorción de gas oxígeno en el tapón). El contenido de oxígeno en el gas que ocupa la parte superior del vial se midió a intervalos y se descubrió que estaba en un nivel muy bajo y estable (por debajo de 2 µl hasta 11 semanas después del sellado).

5 **Ejemplo 3: Idoneidad del cierre para uso radiofarmacéutico.**

Se usó el kit liofilizado del Ejemplo 1 con el cierre nº 5. El kit se reconstituyó con pertecnetato ^{99m}Tc en solución salina (8 ml a 1,1 GBq/ml) y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después, los análisis HPLC se realizaron en un periodo de 12 horas para investigar si había algún pico radioquímico nuevo y/o diferente en 10 ml del producto Myoview hecho con el tapón nuevo en comparación con Myoview con el tapón sin recubrir actual. No se observaron diferencias en la cantidad de picos ni en el tamaño de los picos. Las propiedades mecánicas del tapón o el aspecto físico no se vieron afectados por la reconstitución.

15 **Ejemplo 4: Idoneidad del cierre para viales radiofarmacéuticos de múltiples usos.**

36 viales vacíos se equiparon con cierres de tres lotes diferentes del cierre nº 5 del Ejemplo 1 (12 viales por lote). Cada lote de cierres se sometió al ensayo de fragmentación de la Farmacopea Europea, que implica perforación con una aguja hipodérmica (diámetro externo de 0,8 mm) en 4 sitios de perforación diferentes. Todos los cierres pasaron. En un experimento adicional, 6 viales equipados con el cierre nº 5 se perforaron 35 veces con una aguja (calibre 21G). El número de fragmentos sueltos seguía estando dentro de los requisitos de la Farmacopea Europea.

20 **Ejemplo 5: Pretratamiento alternativo de los cierres.**

Los cierres recubiertos con ETFE (cierre nº 5 del Ejemplo 1) se sometieron a un proceso de lavado y secado en una autoclave de Fedegari. Tras la parte del lavado del ciclo, se produjo una inyección de vapor de 2 minutos y una fase de calentamiento de 105 °C durante 10 minutos. La parte siguiente del ciclo se secó al vacío de 20 kPa durante 10 minutos, tiempo durante el cual la temperatura disminuye de 105 °C a aproximadamente 60 °C. Todos los cierres están secos al salir de la cámara de la autoclave. Los cierres se usaron para sellar viales de vidrio vacíos, como se describe en el Ejemplo 2. Los resultados se muestran en la Figura 2.

25 **Ejemplo 6: Idoneidad del cierre para kit radiofarmacéuticos liofilizados.**

Las composiciones liofilizadas del kit de 30 ml de Myoview™ se prepararon como se describe en el segundo aspecto, usando el cierre nº 5 del Ejemplo 1. En dos lotes, cada uno de aproximadamente 21.500 viales, se llevó a cabo una inspección visual del 100 %. Los viales se rechazaron si había polvo de liofilización visible alrededor del cierre. El número de viales rechazados debido a los defectos del cierre fue significativamente menor que un cierre sin recubrir convencional ((PH 701/45 marrón rojizo) usado en lotes de kit de 10 ml Myoview™. El número de viales rechazados usando el cierre nº 5 fue 73 en el primer lote y 103 en el segundo lote. Esto representa una tasa de rechazo de aproximadamente el 0,3 a 0,5 %. La tasa de rechazo debido a fallos del tapón para el cierre sin recubrir convencional es de aproximadamente el 2 %.

REIVINDICACIONES

1. Un producto de agente generador de imágenes que comprende una composición radiofarmacéutica suministrada en un contenedor sellado, en el que:
- 5 (i) dicha composición radiofarmacéutica comprende un radioisótopo adecuado para generar imágenes médicas proporcionado en un vehículo biocompatible, en una forma adecuada para administración a mamíferos;
- (ii) dicho contenedor sellado se proporciona con un cierre adecuado para puncionar con una aguja hipodérmica al tiempo que mantiene la integridad del sello, y dicho cierre está recubierto en la(s) superficie(s) que están en contacto con el contenido del contenedor con un recubrimiento que comprende copolímero de etileno-tetrafluoroetileno (ETFE).
- 10 2. El producto de agente generador de imágenes de la reivindicación 1, en el que el recubrimiento está laminado en el cierre.
3. El producto de agente generador de imágenes de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el recubrimiento cubre todas las superficies del cierre excepto aquéllas que forman el área de sellado con el contenedor.
- 15 4. El producto de agente generador de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el recubrimiento es el recubrimiento de ETFE modificado Flurotec™.
5. El producto de agente generador de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el cierre está hecho de goma de butilo clorado.
- 20 6. El producto de agente generador de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el radioisótopo adecuado para la imagen médica se escoge de:
- (i) un ion metálico radiactivo;
- (ii) un halógeno radiactivo emisor de rayos gamma;
- (iii) un no metal radiactivo emisor de positrones.
- 25 7. El producto de agente generador de imágenes de la reivindicación 6, en el que:
- (i) cuando el radioisótopo es un ion metálico radiactivo, se escoge de ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{67}Ga o ^{68}Ga ;
- (ii) cuando el radioisótopo es un halógeno radiactivo emisor de rayos gamma, es ^{123}I ;
- (iii) cuando el radioisótopo es un no metal radiactivo emisor de positrones, se escoge de ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N o ^{124}I .
- 30 8. El producto de agente generador de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el radiofarmacéutico comprende el complejo ^{99m}Tc de tetrofosmina.
9. Un kit para la preparación del producto del agente generador de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende el contenedor sellado con el cierre, como se define en las reivindicaciones 1 a 5, habiendo proporcionado en su interior un precursor no radiactivo adecuado para la preparación de la composición radiofarmacéutica como se ha definido en las reivindicaciones 1 y 6 a 8, en el que dicho precursor comprende un sustituyente reactivo (X^R) capaz de reaccionar con un suministro del radioisótopo de las reivindicaciones 1, 6 o 7, para dar dicha composición radiofarmacéutica.
- 35 10. El kit de la reivindicación 9, en el que X^R comprende:
- (i) un ligando sintético capaz de formar un complejo con un ion metálico radiactivo;
- (ii) un derivado organometálico, tal como trialkylestannano o trialkylsilano;
- 40 (iii) un haluro de alquilo, tosilato de alquilo o mesilato de alquilo para sustitución nucleofílica;
- (iv) un derivado que contiene un anillo aromático activado frente a la sustitución nucleofílica o electrofílica;
- (v) un derivado que contiene un grupo funcional que sufre alquilación fácil;
- (vi) un derivado que alquila compuestos que contienen tiol para dar un producto que contiene tioéter;
- (vii) un derivado que sufre condensación con un aldehído o una cetona;
- 45 (viii) un derivado que está acilado por un grupo de éster activo.
11. El kit de la reivindicación 10, en el que el precursor es un ligando sintético capaz de formar un complejo con un ion metálico radiactivo y dicho ligando comprende tetrofosmina.
12. Un procedimiento de preparación del producto del agente generador de imágenes de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende la reacción de:
- 50 (i) el precursor, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11; con
- (ii) un suministro del radioisótopo de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 o 7;

en el contenedor sellado de las reivindicaciones 1 a 5 o en un vaso de reacción aparte, seguido de transferencia del producto de reacción al contenedor sellado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

5 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el radioisótopo es un emisor de positrones, y la reacción y/o la transferencia del producto de reacción se lleva a cabo usando un aparato sintetizador automático.

14. Uso del cierre como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para sellar contenedores que comprenden:

- (i) la composición radiofarmacéutica como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; o
- (ii) el kit de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11.

10 15. El uso de la reivindicación 14, en el que el radioisótopo de la composición radiofarmacéutica es un emisor de positrones, el contenedor forma parte de un aparato sintetizador automático.

Figura 1: Área de sellado del cierre Fluorotec™

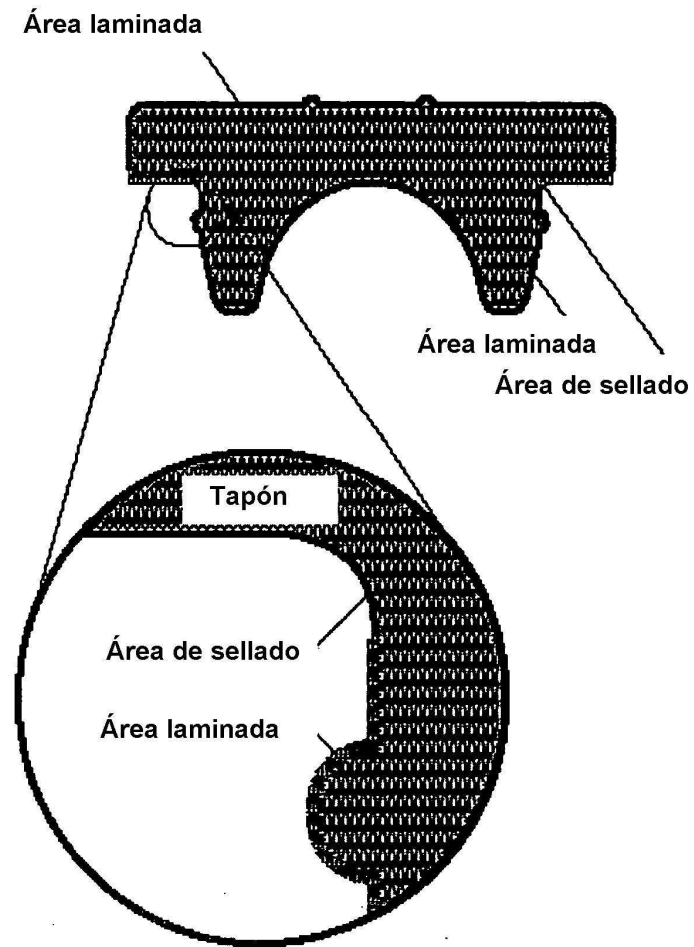
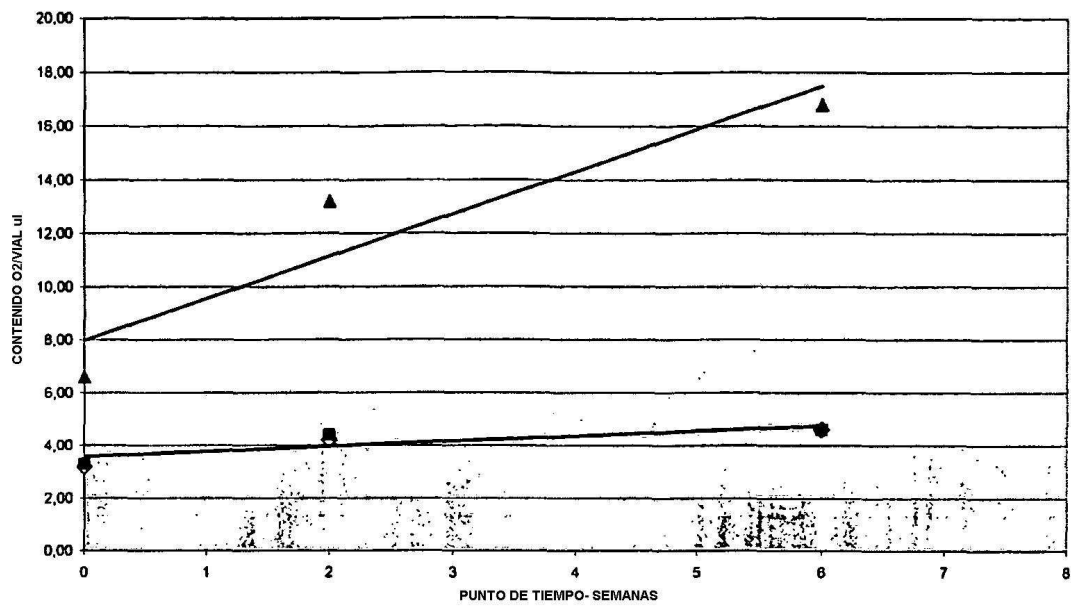


Figura 2: Espacio superior con oxígeno (en ul) de cierres pretratados del Ejemplo 5



■ Lote 1 de cierre de Daikyo procesado ◇ Lote 2 de cierre de Daikyo procesado ▲ Daikyo

Cierre sin procesar