

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 875**

51 Int. Cl.:

A61K 51/12 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 103/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2001 E 01938456 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **19.03.2003 EP 1292338**

54 Título: **Estabilizantes para productos radiofarmacéuticos**

30 Prioridad:

22.06.2000 GB 0015242

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.02.2013

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (50.0%)
AMERSHAM PLACE LITTLE CHALFONT
BUCKINGHAMSHIRE HP7 9NA, GB y
NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**STOREY, ANTHONY EAMON;
BRAUERS, GEORG;
HANAOKA, KOICHI;
MINOSAKO, YOSHIHITO;
HOMMA, KOICHI y
SHIRAKAMI, YOSHIFUMI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 875 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

Estabilizantes para productos producto radiofarmacéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición radiofarmacéutica estabilizada junto con kits no radioactivos para la preparación de la composición radiofarmacéutica estabilizada.

Antecedentes de la invención

10 Algunos productos producto radiofarmacéuticos experimentan descomposición por radiólisis o reacciones redox y, por tanto, exhiben una inestabilidad indeseada. Los kits no radioactivos para la preparación de productos producto radiofarmacéuticos, especialmente productos producto radiofarmacéuticos Tc-99m, pueden sufrir dos tipos de inestabilidad:

- (i) inestabilidad durante el almacenamiento de la composición no radioactiva en el tiempo,
- (ii) inestabilidad del producto radiofarmacéutico tras la formación.

15 En el caso del Tc-99m, la última es la inestabilidad tras la reconstitución. El documento US 4451451 divulga que el ácido para-aminobenzoico (pABA) y análogos son estabilizantes útiles para los kits de tecnecio no radioactivo, incluyendo los kits para la preparación de complejos ^{99m}Tc de ácidos difosfónicos.

En el Journal of Nuclear Medicine, vol. 31, Nº 5, 1990, páginas 692-697, ISSN: 0161- 5505 se describe la estabilización de un anticuerpo marcado con ^{99m}Tc usando un kit comercial que contiene MAP y pABA-Na

20 En Biotecnología Aplicada, vol. 17, Nº 1, Enero-Marzo 2000, páginas 39-44, ISSN: 0864-4551 se hace referencia a esta estabilización y además se demuestra la equivalencia de ambas formulaciones, es decir la recién preparada y la versión liofilizada.

25 Hexametilpropilena oxima-Tc-99m (denominado en lo sucesivo en el presente documento ^{99m}Tc -HMPAO), es un producto radiofarmacéutico disponible comercialmente como agente de imagen regional del flujo sanguíneo cerebral. ^{99m}Tc -HMPAO es particularmente inestable con respecto a la estabilidad posterior a la reconstitución. El ^{99m}Tc -HMPAO normalmente se prepara a partir de un kit no radioactivo liofilizado que contiene HMPAO e ion estañoso. La función del ion estañoso es reducir el ^{99m}Tc -pertechnetato ($^{99m}\text{Tc}-\text{TcO}_4^-$), es decir tecnecio en estado de oxidación Tc (VII), al estado de oxidación del complejo metálico ^{99m}Tc -HMPAO. La pureza radioquímica (Rcp) de ^{99m}Tc -HMPAO una hora después del marcaje con Tc-99m solo es de aproximadamente 80 %, de modo que se debe usar en los 30 minutos posteriores al marcaje con ^{99m}Tc . Después del radiomarcaje con Tc-99m, la Rcp de ^{99m}Tc -HMPAO disminuye con el tiempo debido al crecimiento de tres impurezas radioactivas diferentes, a saber: Un complejo de ^{99m}Tc secundario hidrófilo de estructura desconocida derivada de ^{99m}Tc -HMPAO, ^{99m}Tc -pertechnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) y tecnecio hidrolizado reducido [^{99m}Tc]. De estas impurezas, el complejo secundario y el ^{99m}Tc -pertechnetato son productos de la descomposición de ^{99m}Tc -HMPAO; no obstante, se ha comunicado que los mecanismos de descomposición son diferentes (J. Nucl. Med. 29, 1568-1576, 1988).

35 Se cree que el complejo secundario se produce cuando el complejo lipófilo ^{99m}Tc -HMPAO se expone a un exceso de estaño (II) no oxidado (es decir estañoso) que queda de la etapa de reducción del pertechnetato. Por otro lado, la impureza de ^{99m}Tc -pertechnetato se produce cuando ^{99m}Tc -HMPAO y el complejo secundario se oxidan mediante los radicales libres producidos en solución por la acción de la radiación, es decir radiólisis del disolvente.

40 De acuerdo con esto, con el fin de inhibir la producción de las impurezas ^{99m}Tc -pertechnetato y el complejo secundario se ha divulgado la adición de estabilizantes. Por tanto, Nucl. Med. Biol. 7, 675-680 (1989); Eur. J. Nucl. Med. 16, 541 (1990); Eur. J. Nucl. Med. 20, 661-666 (1993) y Eur. J. Nucl. Med. 22, 1163-1172 (1995) comunican intentos de estabilizar el ^{99m}Tc -HMPAO mediante la adición de: ácido gentísico, decahidropirofosfato sódico, azul de metileno, cloruro de cobalto o similares. En particular, la adición tras el radiomarcaje de azul de metileno mejora la Rcp de ^{99m}Tc -HMPAO hasta al menos un 80 % a las 4 horas de la reconstitución. De un modo similar, se ha descubierto que la adición tras el radiomarcaje de cloruro de cobalto mejora la Rcp de ^{99m}Tc -HMPAO a las 6 horas de la reconstitución hasta al menos un 80 %.

50 Se cree que los mecanismos de estabilización del ^{99m}Tc -HMPAO con azul de metileno y cloruro de cobalto son esencialmente los mismos. Ambos están en equilibrio redox en solución y oxidan el exceso de estaño (II), de modo que estabilizan el ^{99m}Tc -HMPAO. No obstante, cuando coexisten en solución estaño (II) reductor y azul de metileno o cloruro de cobalto antes de la etapa de radiomarcaje con ^{99m}Tc , el estaño (II) reductor está completamente oxidado, de modo que el marcaje con Tc-99m se hace imposible porque ya no hay ningún agente reductor presente para reducir el Tc(VII) ^{99m}Tc -pertechnetato. Es decir, cuando se usan azul de metileno o cloruro de cobalto como estabilizante para ^{99m}Tc -HMPAO, debe añadirse después de la etapa de radiomarcaje con Tc-99m y no se puede premezclar con el ligando (HMPAO) y ^{99m}Tc -pertechnetato. De acuerdo con esto, cualquier kit para la preparación de ^{99m}Tc -HMPAO usando dichos estabilizantes debe estar compuesto por dos viales (denominado en lo sucesivo en el presente documento un kit de 2 viales). Un vial es un vial liofilizado que contiene el ligando HMPAO junto con el

estaño (II) reductor y otros excipientes. El otro es un vial que contiene el estabilizante (azul de metileno o cloruro de cobalto). Por tanto, los procedimientos con más éxito hasta la fecha de la técnica anterior de estabilización de ^{99m}Tc -HMPAO requieren todos el uso de kits de 2 viales.

5 Cuando el kit para preparar ^{99m}Tc -HMPAO es un kit de 2 viales, la operación de radiomarcaje es más complicada que para un kit de un solo vial y comprende dos etapas:

- (1) Se añade la solución con ^{99m}Tc -pertechnetato al vial que contiene el ligando HMPAO y la mezcla resultante se mezcla mediante agitación;
- (2) a la mezcla reconstituida de la etapa (1) en el primer vial se añade una solución estabilizante del segundo vial (p. ej., azul de metileno o cloruro de cobalto).

10 Es necesario controlar el tiempo entre la primera y la segunda etapa de modo que sea lo más próximo posible a dos minutos. Un tiempo demasiado corto y la formación del complejo ^{99m}Tc -HMPAO puede ser incompleta y, por tanto, la adición del estabilizante puede afectar de forma adversa a la Rcp oxidando el ion estañoso antes de la reducción del material de partida pertechnetato sea completa. Un tiempo demasiado largo y el efecto estabilizante se retrasa. En dicho procedimiento también es necesario tomar precauciones con respecto a las cantidades de las soluciones añadidas. El operador también debe tener precauciones debidas para asegurar que los viales no se mezclan de forma accidental en ninguna etapa. Además existe un incremento del riesgo de la dosis de radiación para el operador debido al mayor número de manipulaciones. Además, cuando se añade azul de metileno a ^{99m}Tc -HMPAO se produce un precipitado de modo que se hace necesaria una etapa de filtración y, por tanto, el procedimiento se complica.

20 Por consiguiente, existe la necesidad de un kit de un solo vial para la preparación de ^{99m}Tc -HMPAO que tiene estabilidad durante el almacenamiento y después del radiomarcaje. La presente invención proporciona un kit que resuelve este problema y es fácil de usar.

La presente invención

25 La presente invención se refiere a un estabilizante para productos radiofarmacéuticos que comprende una combinación de un ácido carboxílico aromático sustituido con amino, o una sal, éster o amida del mismo, con un ácido difosfónico o una sal del mismo, con la condición de que el producto radiofarmacéutico no sea un complejo metálico del ácido difosfónico.

Descripción detallada de la invención

30 En un primer aspecto, la presente invención proporciona: una composición radiofarmacéutica estabilizada que comprende:

- (i) un producto radiofarmacéutico que comprende un ligando de amina oxima
- (ii) un ácido carboxílico aromático sustituido con amino o una sal, éster o amida del mismo;
- (iii) un ácido difosfónico o sal del mismo,

con la condición de que el producto radiofarmacéutico no sea un complejo metálico del ácido difosfónico.

35 Con la expresión "ácido carboxílico aromático sustituido con amino" se quiere significar un compuesto en el que a menos un átomo de hidrógeno sobre el anillo aromático de un ácido carboxílico aromático está sustituido con al menos un grupo amino. El grupo aromático es, preferentemente, benceno. Ácidos carboxílicos aromáticos sustituidos con amino preferidos son: ácido 2-aminobenzoico, ácido 3-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico (pABA), ácido 3,5-diaminobenzoico y ácido 4-aminosalicílico. Especialmente preferido es el ácido 4-aminobenzoico (pABA).

40 La sal del ácido carboxílico aromático sustituido con amino es, adecuadamente, una sal con un catión biocompatible. Con la expresión "catión biocompatible" se quiere decir un contraion cargado positivamente que forma una sal con un grupo ionizado cargado negativamente (en el presente documento un grupo carboxilato), 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 (p. ej., sodio o potasio); los metales alcalino térreos (p. ej., calcio, magnesio y bario); y el ion amonio. Un catión biocompatible preferido es sodio. Las sales preferidas de la presente invención incluyen: 2-aminobenzoato sódico, 3-aminobenzoato sódico, 4-aminobenzoato sódico (NapABA), 3,5 diaminobenzoato sódico, 4-aminosalicilato sódico, 2-aminobenzoato potásico; 3-aminobenzoato potásico, 4-aminobenzoato potásico, 3,5-diaminobenzoato potásico y 4-aminosalicilato potásico. Especialmente preferido es 4-aminobenzoato sódico (NapABA).

55 Ésteres adecuados del ácido carboxílico aromático incluyen ésteres de metilo, etilo o propilo. Ésteres preferidos son: 2-aminobenzoato de metilo, 3-aminobenzoato de metilo, 4-aminobenzoato de metilo, 3,5 diaminobenzoato de metilo, 4-aminosalicilato de metilo, 2-aminobenzoato de etilo; 3-aminobenzoato de etilo, 4-aminobenzoato de etilo, 3,5-diaminobenzoato de etilo, -aminobenzoato de propilo, 3-aminobenzoato de propilo, 4-aminobenzoato de propilo, 3,5-diaminobenzoato de propilo y 4-aminosalicilato de propilo.

Amidas adecuadas del ácido carboxílico aromático sustituido con amino son amidas formadas mediante derivatización del grupo carboxilo del ácido carboxílico aromático con amoníaco o un compuesto que tiene al menos un grupo amino e incluyen compuestos tales como 2-aminobenzamida, 3-aminobenzamida y 4-aminobenzamida.

5 El ácido difosfónico de la presente invención es, adecuadamente, un ácido 1,1 o 1,2-difosfónico o un derivado de ácido difosfónico de una amina tal como ácido etilendiaminotetrafosfónico (EDTMP). Se prefieren los ácidos 1,1-difosfónicos, tales como ácido metilendifosfónico (MDP), ácido hidroximetanodifosfónico (HMDP), ácido hidroxietanodifosfónico (HEDP). Especialmente preferidos son el ácido metilendifosfónico (MDP) y el ácido hidroximetanodifosfónico (HMDP). Sales adecuadas del ácido difosfónico son con un "catión biocompatible" como se ha definido anteriormente. Sales preferidas de dichos difosfonatos incluyen: metilendifosfonato sódico, hidroximetanodifosfonato sódico, hidroxietanodifosfonato sódico, etilendiaminatetrafosfonato sódico, metilendifosfonato amónico, hidroximetanodifosfonato amónico, hidroxietanodifosfonato amónico y etilendiamino-tetrafosfonato amónico.

15 La combinación de compuestos en el estabilizante para productos producto radiofarmacéuticos de la presente invención es, preferentemente, una combinación de 4-aminobenzoato sódico ((NapABA) con ácido metilendifosfónico (MDP) o ácido hidroximetanodifosfónico (HMDP).

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que los estabilizantes de la presente invención actúan del siguiente modo:

20 El ácido carboxílico aromático sustituido con amino o su sal, éster o amida tiene una capacidad reductora y elimina cualquier radical libre oxidante que es el resultado de la radiólisis de la solución y, por tanto, inhibe la destrucción oxidativa del producto radiofarmacéutico por el ataque de los radicales libres. Por otro lado, cuando queda exceso de reductor de estaño (II) tras la finalización del radiomarcaje, el ácido difosfónico o su sal inhibe la degradación reductora del producto radiofarmacéutico por el exceso de ion estañoso. Es un hallazgo sorprendente de la presente invención que dichos estabilizantes puedan estar presentes en una preparación de productos producto radiofarmacéuticos de una sola etapa sin:

25 (i) prevenir o dificultar la reducción estañosa del precursor del producto radiofarmacéutico con el consiguiente efecto adverso sobre la Rcp;
(ii) formar complejos con el radiometal para formar impurezas radioactivas indeseables (p. ej., complejos de ácido difosfónico del radionúclido).

30 De acuerdo con esto, la cantidad del ácido difosfónico o su sal a añadir al producto radiofarmacéutico depende de la cantidad del estaño (II) reductor contenido en la preparación o kit de producto radiofarmacéutico. La cantidad del ácido difosfónico o su sal eficaz para estabilizar el producto radiofarmacéutico es de 1 a 10 moles por mol de estañoso, preferentemente de 2 a 8 moles por mol de estañoso, más preferentemente de 4 a 6 moles por mol de estañoso.

35 El radionúclido del producto radiofarmacéutico de la presente invención es un emisor de rayos γ y o de rayos β , preferentemente Tc- 99m, Re-186 o Re-188, más preferentemente Tc- 99m. Los emisores de rayos γ se usan principalmente para radiodiagnóstico y los emisores de rayos β se usan principalmente para radioterapia.

40 Cuando un producto radiofarmacéutico para radiodiagnóstico de la presente invención se administra por vía intracorpórea a un ser humano, el nivel de radioactividad usado está en el intervalo de 370 a 1.480 MBq, preferentemente de 370 a 1.110 MBq. Cuando un agente radioterapéutico de los productos producto radiofarmacéuticos de la presente invención se administra por vía intracorpórea a un ser humano, el nivel de radioactividad está en el intervalo de 37 a 18.500 MBq, preferentemente de 370 a 7.400 MBq.

45 El producto radiofarmacéutico comprende un ingrediente activo que es susceptible a degradación mediante la acción reductora del reductor (presente para ayudar a efectuar el marcateo del radionúclido) o radiólisis. Usando la composición estabilizante de la presente invención para estabilizar dichos ingredientes activos, es posible prolongar la vida útil posterior al radiomarcaje a al menos dos veces la de la técnica anterior. Los estabilizantes de la presente invención son particularmente útiles cuando el ingrediente activo comprende un ligando que tiene un conjunto donante de diaminodioxima tetradentada, especialmente d-1-hexametilpropilnamina oxima o HMPAO (exametazima), 4,9-diaza-3,3,10,10-tetrametildodecan-2,11-diona dioxina (PnAO) y compuestos similares.

50 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un kit no radioactivo para la preparación de la composición radiofarmacéutica estabilizada descrita anteriormente, que comprende:

(i) un ácido carboxílico aromático sustituido con amino o una sal, éster o amida del mismo;
(ii) un ácido difosfónico o sal del mismo,
(iii) una amina o ligando de amina que forma un complejo metálico con el radionúclido del producto radiofarmacéutico.

55 Por tanto, el estabilizante para los productos producto radiofarmacéuticos de la presente invención se pueden mezclar previamente con el ligando antes del radiomarcaje, de modo que sea posible la formulación de un kit no

radioactivo de un solo vial para la preparación de un producto radiofarmacéutico estabilizado (que no es un complejo de radionúclidos del estabilizante de ácido difosfónico). Esto simplifica el procedimiento de marcaje del kit de 2 viales de la técnica anterior, acorta el tiempo de marcaje y disminuye el riesgo de exposición del operador a radiación dañina. El kit de un solo vial de la presente invención también tiene una estabilidad extendida tras la preparación del radioactivo que, a su vez, extiende la vida útil para el usuario del kit, por ejemplo un clínico.

Kits no radioactivos adecuados de la presente invención comprenden de 0,01 a 10 mg de un ácido carboxílico aromático sustituido con amino o su sal, éster o amida, y de 0,01 a 1 mg de un ácido difosfónico o su sal. Cuando el kit contiene estaño, la cantidad del ácido difosfónico o su sal eficaz para estabilizar es de 1 a 10 moles por mol de estaño. Preferentemente, la proporción de ácido difosfónico o su sal es de 2 a 8 moles por mol de estaño, más preferentemente de 4 a 6 moles por mol de estaño.

En un tercer aspecto, la presente divulgación describe el uso de un ácido difosfónico o una sal del mismo como estabilizante para productos radiofarmacéuticos, con la condición de que el producto radiofarmacéutico no sea un complejo metálico del ácido difosfónico. Sales adecuadas del ácido difosfónico son aquéllas con un catión biocompatible como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el producto radiofarmacéutico también comprende estaño en la formulación. Más preferentemente, el producto radiofarmacéutico comprende ^{99m}Tc . Preferentemente, el ácido difosfónico o sal del mismo usado como estabilizante es ácido metilendifosfónico (MDP), ácido hidroximetanodifosfónico (HMDP), ácido hidroxietanodifosfónico (HEDP), ácido etilendiaminotetrafosfónico (EDTMP) y sales de los mismos.

En un cuarto aspecto, la presente divulgación describe el uso de un ácido difosfónico o una sal del mismo como estabilizante para kits no radioactivos para la preparación de productos radiofarmacéuticos, con la condición de que el producto radiofarmacéutico no sea un complejo metálico del ácido difosfónico. Sales de ácido difosfónico adecuadas son aquéllas con un catión biocompatible como se ha descrito anteriormente. Preferentemente, el kit no radioactivo comprende estaño en la formulación. Más preferentemente, el kit no radioactivo es para la preparación de un radiofarmacéutico ^{99m}Tc . Preferentemente, el ácido difosfónico o sal del mismo usado como estabilizante es ácido metilendifosfónico (MDP), ácido hidroximetanodifosfónico (HMDP), ácido hidroxietanodifosfónico (HEDP), ácido etilendiaminotetrafosfónico (EDTMP) y sales de los mismos.

Descripción de las figuras

La Figura 1 compara el cambio en la Rcp de ^{99m}Tc -HMPAO preparado a partir de la composición III, composición III + lactosa y un kit comercialmente disponible para preparar ^{99m}Tc -HMPAO, cada uno de los cuales se ha almacenado durante 6 meses antes de la reconstitución.

La presente invención se explica con mayor detalle con referencia a los ejemplos siguientes:

El Ejemplo 1 es un ejemplo comparativo para un procedimiento de dos etapas (incluidos los estabilizantes de la técnica anterior tales como el cloruro de cobalto). Se juzga que una Rcp de ^{99m}Tc -HMPAO de al menos 80 % 3 horas después de la adición es una estabilización eficaz. No obstante, como queda claro a partir de la Tabla 1, el único estabilizante que cumple este criterio es el cloruro de cobalto.

El Ejemplo 2 muestra que ^{99m}Tc -HMPAO puede estabilizarse de forma eficaz en un procedimiento de una sola etapa usando una mezcla de dos compuestos como estabilizantes y que la estabilidad se incrementa significativamente sobre la alcanzada usando el procedimiento de 2 etapas del Ejemplo 1.

El Ejemplo 3 proporciona datos adicionales sobre optimizar las combinaciones de MDP/NapABA y HMDP/NapABA en un procedimiento de una sola etapa. La proporción molar del Sn^{2+} entre MDP/HMDP se mantuvo constante (1:5) y se variaron las cantidades añadidas.

El Ejemplo 4 muestra que los kits no radioactivos liofilizados para la preparación de productos radiofarmacéuticos ^{99m}Tc se pueden preparar usando las composiciones de la presente invención. Se muestra que la lactosa (un conocido excipiente crioprotector en formulaciones liofilizadas) es útil para conservar los niveles estañosos durante periodos de almacenamiento extendidos.

El Ejemplo 5 muestra que la combinación HMDP/NapABA también es eficaz como estabilizante para ^{99m}Tc -HMPAO.

El Ejemplo 6 proporciona datos sobre el contenido estañoso o de estaño (II) de los kits liofilizados como una función de la vida durante el almacenamiento en oscuridad a 4 °C y muestra que la cantidad de estaño (II) reductor en la Composición III + lactosa es superior a la de la Composición III. Además, la cantidad del estaño (II) reductor en la Composición III muestra alguna tendencia a disminuir al aumentar el tiempo de almacenamiento. De acuerdo con esto, cuando el kit liofilizado se almacena durante un periodo de tiempo prolongado se puede usar lactosa en la composición del kit para mantener la cantidad del estaño (II) reductor constante.

El Ejemplo 7 compara la Rcp tras 6 meses de almacenamiento de los kits liofilizados de la presente invención, con la Rcp para el ^{99m}Tc -HMPAO preparado a partir de un kit disponible comercialmente. La Rcp disminuye como

una función del tiempo tras la reconstitución para el kit comercial, pero para la Composición III y la Composición II + lactosa, las Rcp a las 6 horas de la reconstitución fueron de al menos el 80 %. Esto muestra que, aunque los niveles estañosos sin lactosa sí muestran alguna modesta disminución (Ejemplo 5), la disminución no altera el funcionamiento del kit.

5 El Ejemplo 8 muestra que los kits liofilizados que contienen la composición estabilizante HMDP/NapABA tienen una vida de almacenamiento eficaz.

10 El Ejemplo 9 compara la biodistribución en ratas del ^{99m}Tc-HMPAO preparado usando el kit de la Composición III y el kit de la Composición III + lactosa de la presente invención con una preparación del kit de ^{99m}Tc-HMPAO comercial. No se encontró ninguna diferencia significativa en la captación en los órganos diana. Esto incluye el cerebro, que es la aplicación de imagen diagnóstica del presente agente de ^{99m}Tc-HMPAO comercial. Estos resultados muestran que los compuestos añadidos (MDP, NapABA y lactosa), que no están presentes en el kit disponible comercialmente, no afectan de forma adversa al comportamiento biológico del producto radiofarmacéutico ^{99m}Tc.

15 El Ejemplo 10 describe varios procedimientos de liofilización adecuados para la preparación del kit liofilizado de las formulaciones de la presente invención.

El Ejemplo 11 compara la Rcp de los diversos kits liofilizados del Ejemplo 10.

Ejemplo 1: La Rcp de ^{99m}Tc-HMPAO usando un único estabilizante: Procedimiento de dos etapas (Ejemplo Comparativo).

20 La pureza radioquímica (Rcp) de ^{99m}Tc-HMPAO preparado usando un kit disponible comercialmente (CERETEC™) para preparar el ^{99m}Tc-HMPAO es del 80 % a la hora de la reconstitución y la Rcp disminuye después con el tiempo. Por otro lado, en el caso del ^{99m}Tc-HMPAO estabilizado con cloruro de cobalto, la Rcp 6 horas después del radiomarcaje es del 80 %. Se estudiaron los siguientes compuestos y aditivos médicamente aceptables conocidos: ácido ascórbico, ascorbato sódico, ácido gentísico, etanolamida de ácido gentísico, ácido metilendifosfónico (MDP), ácido succínico, ácido 4-aminobenzoico (pABA) y 4-aminobenzoato sódico (NapABA).

25 A cada uno de diez viales cada uno con 0,5 mg de HMPAO y 4,0 µg de Sn2+ (estañoso) se añadió pertecnetato sódico (1,48 GBq en 5 ml de solución salina) para llevar a cabo el radiomarcaje. A cada uno de 9 de los diez viales reconstituídos se añadió individualmente el compuesto mostrado en la Tabla 1 en un tiempo de 2 minutos después del radiomarcaje. No se añadió nada más al vial restante. A 1 minuto y 3 horas de la adición se tomó un alícuota de cada vial y se midió la Rcp mediante una combinación de tres sistemas cromatográficos (fase estacionaria/disolvente de desarrollo:gel de sílice/metiletilcetona, gel de sílice/solución salina, papel de filtro/ % de acetoneitrilo acuoso). Los resultados se proporcionan en la Tabla 1:

Tabla 1: Pureza radioquímica (Rcp) de ^{99m}Tc-HMPAO tras la adición de un único estabilizante (% , n= 3).

Nombre del aditivo (cantidad)	Rcp 1 minuto después de la adición (%)	Rcp 3 horas después de la adición (%)
Sin aditivo	87 ± 4	38 ± 15
Cloruro de cobalto (200 µg)	94 ± 3	89 ± 2
Ácido ascórbico (4,5 µg)	83*	41*
Ascorbato sódico (10 mg)	90*	51*
Ácido gentísico (30 µg)	87 ± 2	77 ± 3
Etanolamida de ácido gentísico (30 µg)	61 ± 3	29 ± 13
Ácido metilendifosfónico (10 µg)	79*	30*
Ácido 4-aminobenzoico (30 µg)	80 ± 8	67 ± 5
4-amino-benzoato sódico (30 µg)	69 ± 5	39 ± 11
Ácido succínico (30 µg)	51*	14*
Nota: * n= 1		

Ejemplo 2: Investigación de la estabilización de ^{99m}Tc-HMPAO mediante una combinación de dos compuestos: Procedimiento de una sola etapa.

Las combinaciones estudiadas fueron:

(i) ácido ascórbico y ácido hidroximetanodifosfónico (HMDP):

5 (ii) 4-aminobenzoato sódico (NapABA) y ácido metilendifosfónico (MDP).

Se prepararon una composición que comprende 0,5 mg de HMPAO, 4,0 µg de Sn²⁺, 1,0 µg de HMDP y 0,5 4,0 µg de ácido ascórbico (Composición A) y una composición que comprende 0,5 mg de HMPAO, 5,4 4,0 µg de Sn²⁺, 40,5 µg de MDP y 0,5 mg de NapABA (Composición B). A cada uno de A y B se añadió pertecnetato sódico (1,48 GBq en 5 ml) para llevar a cabo el marcaje. Tras 3 horas se tomó un alícuota de cada uno y se midió la Rcp mediante una

10 combinación de tres sistemas cromatográficos (fase estacionaria/disolvente de desarrollo:gel de sílice/metiletilcetona, gel de sílice/solución salina, papel de filtro/ 50 % de acetonitrilo acuoso).

La Rcp de ^{99m}Tc-HMPAO 3 horas después del marcaje con Tc-99m fue de aproximadamente 62 % en el caso de la Composición A y de aproximadamente el 80 % en el caso de la Composición B.

Ejemplo 3: Optimización de la composición estabilizante: Procedimiento de una sola etapa.

15 Como se muestra en la Tabla 2 se prepararon seis composiciones de muestra diferentes y se almacenaron en oscuridad a 4 °C. Se extrajo un vial de cada formulación en cada punto de tiempo (1, 7, 31 y 32 días de almacenamiento) y se añadió pertecnetato sódico (1,48 GBq en 5 ml). A las 6 horas de la adición de pertecnetato se tomó un alícuota de cada vial y se midió la Rcp mediante una combinación de tres sistemas cromatográficos (fase estacionaria/disolvente de desarrollo:gel de sílice/metiletilcetona, gel de sílice/solución salina, papel de filtro/ 50 % de

20 acetonitrilo acuoso). Los resultados se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Composiciones de muestra y Rcp de ^{99m}Tc-HMPAO 6 horas después del radiomarcaje (n=1, *n=3).

		Composición					
		I	II	III	IV	V	VI
Condiciones de la preparación	HMPAO (mg)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	NapABA (mg)	0,5	0,1	0,1	0,1	0,5	-
	Sn ²⁺ (µg)	5,4	5,4	8,1	8,1	8,1	8,1
	MDP (µg)	40,5	40,5	61,0	61,0	-	-
	HMDP (µg)	-	-	-	-	66,0	66,0
Rcp (%) - Tiempo tras el almacenamiento	1 día	86,4	79,5	82,2	73,8	84,8 ± 2,7*	77,3 ± 5,5*
	7 días	80,8	80,9	82,1	81,1	-	-
	32 días	79,0	81,8	84,3	66,5	-	-
	31 días	-	-	-	-	83,5 ± 2,2*	72,0 ± 0,2*
Nota: *n= 3							

25 Las composiciones II, III y V muestran que, incluso en el caso de las muestras almacenadas durante 32 días en oscuridad a 4 °C, la Rcp a las 6 horas de la reconstitución fue de al menos un 80 %. Las composiciones III y V, que exhibieron una Rcp mayor, se usaron después como base para ensayos posteriores.

Ejemplo 4: Estabilización de ^{99m}Tc-HMPAO mediante una combinación de MDP y NapABA: Procedimiento de una sola etapa usando un kit liofilizado.

30 La composición III del ejemplo 3 y una composición preparada añadiendo lactosa a la composición III (denominada a continuación en el presente documento Composición III + lactosa) se usaron para preparar cuatro lotes de kit liofilizado en cada caso. Las cantidades de compuestos que se muestran más adelante corresponden a la escala para un lote de producción de aproximadamente 100 viales del kit liofilizado.

Primero se disolvieron cloruro estañoso anhidro (25,8 mg) y MDP (122 mg) en ácido clorhídrico 0,1M (1.000 ml). La solución resultante se denomina en lo sucesivo en el presente documento Solución 1. Se disolvieron d,l-HMPAO (100 mg) y NapABA (100 mg) en la Solución 1 (100 ml), para dar una solución denominada en lo sucesivo en el presente documento Solución 2. La solución 2 se dividió en dos porciones de 50 ml, una de las cuales se ajustó hasta un pH de 8,5-9,0 con hidróxido sódico y, después, se ajustó el volumen total a 100 ml con agua mediante el uso de un cilindro de medición. En la otra porción de 50 ml se disolvieron 300 mg de lactosa monohidrato, la solución resultante se ajustó hasta un pH de 8,5 a 9,0 con hidróxido sódico y, después, el volumen total se ajustó hasta 100 ml con agua mediante el uso de un cilindro de medición. 1,0 ml de cada una de las soluciones obtenidas se introdujo en cada vial, que después se congeló a -50 a -78 °C y, después, se liofilizó durante aproximadamente 24 horas. Tras la finalización de la liofilización se sellaron los viales y el kit liofilizado se almacenó en oscuridad a 4 °C. Se repitió el mismo procedimiento cuatro veces para preparar cuatro lotes distintos de cada una de la Composición III y Composición III + lactosa. Los N° de lote ID-01 a ID-04 eran de la Composición III y los N° de lote ID-5 a ID-08 eran de la Composición III + lactosa. Las condiciones de la producción y los resultados de cada lote se muestran en la Tabla 3.

15 Tabla 3: Condiciones de producción y resultados de cada lote

Nº de lote	pH antes de congelar	Temperatura de congelación (°C)	Número de viales producidos	#Propiedad
ID-01	9,0	-50	99	Regular
ID-02	9,0	-78	90	Malo
ID-03	8,5	-78	39	Malo
ID-04	9,0	-50	99	Regular
ID-05	9,0	-50	91	Bueno
ID-06	9,0	-78	94	Bueno
ID-07	8,5	-78	94	Bueno
ID-08	8,5	-50	91	Bueno

#cuando "propiedad" se refiere al comportamiento durante la liofilización:
 Bueno= La torta en los kits liofilizados se mantuvo bien formada;
 Regular= la torta en los kits liofilizados se rompió parcialmente pero no se produjo pérdida de polvo de los viales durante la liofilización;
 Malo= la torta en los kits liofilizados se rompió completamente y se perdió algo de polvo de los viales durante la liofilización.

En todos los lotes distintos a ID-03 (que es de la Composición III) se produjeron al menos 90 viales. Entre los cuatro lotes de la Composición III, solo el ID-03 se ajustó hasta un pH de 8,5 antes de congelar. Además, en el caso de la Composición III + lactosa, incluso cuando el pH se ajustó a 8,5 antes de congelar (ID-07, ID-08) se pudieron producir al menos 90 viales. De acuerdo con esto, cuando se produce un kit liofilizado es deseable ajustar el pH a 9,0 en el caso de la Composición III sin lactosa.

Ejemplo 5: Estabilización de ^{99m}Tc-HMPAO mediante una combinación de HMDP y NapABA: Procedimiento de una sola etapa usando un kit liofilizado.

La composición V del ejemplo 3 y una composición preparada añadiendo lactosa a la composición V (denominada a continuación en el presente documento Composición V + lactosa) se usaron para preparar un lote de los kits liofilizados en cada caso. Los kits liofilizados se prepararon de un modo muy similar al del Ejemplo 4, excepto que la Solución 1 era ligeramente diferente, en este caso se disolvieron cloruro estañoso anhidro (25,8 mg) y HMDP-2Na (132,0 mg) en ácido clorhídrico 0,1M (1.000 ml). El N° de lote ID-09 era de la Composición V y el N° de lote ID-10 era de la Composición V + lactosa. Las condiciones de la producción y los resultados de cada lote se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Condiciones de producción y resultados de cada lote

	pH antes de congelar	Temperatura de congelación (°C)	Número de viales producidos	Propiedad [#]
ID-09	8,8	-50 °C	49	Regular

ID-10	8,8	-50 °C	45	Bueno
# - definido en el Ejemplo 4.				

Ejemplo 6: Determinación de la cantidad de estaño (II) en el kit liofilizado como función del tiempo de almacenamiento.

5 Los viales de la Composición III (ID-01, 02, 03 y04), la Composición III + lactosa (ID-05, 06, 07 y08), la Composición V (ID-09) y la Composición V + lactosa (ID-10) que se habían almacenado en oscuridad a 4 °C durante periodos de 1 día, 3 meses y 6 meses, se dejaron calentar hasta la temperatura ambiente. La cantidad de estaño (II) se determinó después mediante un procedimiento de absorbancia. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Cantidades de estaño (II) reductor determinadas (µg/vial, n= 2).

	1 día de almacenamiento	3 meses de almacenamiento	6 meses de almacenamiento
Composición III	9,5 ± 0,2	9,1 ± 0,5	8,7 ± 0,5
Composición III + lactosa	10,3 ± 0,5	10,5 ± 0,5	10,8 ± 0,4
Composición V	10,1 ± 0,0	-	-
Composición V + lactosa	10,3 ± 0,3	-	-

Nota: Cada valor fue un valor medio de 4 lotes.

10 **Ejemplo 7: Pureza radioquímica de los kits liofilizados que contienen MDP y NapABA estudiados en un periodo de vida de almacenamiento de 6 meses.**

Cuatro lotes de cada una de la Composición III y la Composición III + lactosa producidos en el Ejemplo 4 se sometieron a investigación de la pureza radioquímica tras 6 meses de almacenamiento en oscuridad a 4 °C.

15 Los viales de la Composición III (ID-01, 02, 03 y 04) y la Composición III + lactosa (ID-05, 06, 07 y 08) liofilizados se almacenaron durante 6 meses en oscuridad a 4 °C. Tras un periodo de almacenamiento de 1 día, 1, 3 y 6 meses los viales se dejaron calentar hasta la temperatura ambiente y se llevó a cabo el marcaje con Tc-99m. Por tanto, a un vial de cada lote se añadió pertecnetato sódico (1.48 GBq en 5 ml). Se tomaron alícuotas tras tiempos de 2 minutos, una hora, 3 horas y 6 horas y se midió la Rcp mediante una combinación de tres sistemas cromatográficos (fase estacionaria/disolvente de desarrollo:gel de sílice/metiletilcetona, gel de sílice/solución salina, papel de filtro/ 50 % de acetonitrilo acuoso). Los resultados obtenidos a las 6 horas se muestran en la Tabla 6. Cuando la Composición III y la Composición III + lactosa se radiomarcaron tras 6 meses de vida de almacenamiento, simultáneamente se añadió pertecnetato sódico (1.48 GBq/5 ml) a un kit disponible comercialmente para preparar ^{99m}Tc-HMPAO (que contiene 0,5 mg de HMPAO y 4,0 µg de Sn²⁺) como control. Se tomó un alícuota tras tiempos de un minuto, una hora, 3 horas y 6 horas, y, después, se midió la Rcp del mismo modo. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 1.

25 Tabla 6: Rcp de ^{99m}Tc-HMPAO a las 6 horas de la reconstitución mediante una combinación de MDP y NapABA como función del tiempo de almacenamiento.

		PERIODO DE ALMACENAMIENTO			
		1 día	1 mes	3 meses	6 meses
Rcp (%)	Composición III	86,4 ± 2,2	87,4 ± 1,5	86,5 ± 2,7	88,4 ± 3,4
	Composición III + lactosa	86,2 ± 2,3	86,2 ± 2,4	87,9 ± 2,6	85,6 ± 2,7

Ejemplo 8: Pureza radioquímica de los kits liofilizados que contienen HMDP y NapABA durante un periodo de vida de almacenamiento de 1 mes.

30 Un lote de cada una de la Composición V y la Composición V + lactosa producidos en el Ejemplo 5 se sometieron a investigación de la pureza radioquímica tras 1 mes de almacenamiento en oscuridad a 4 °C. La Rcp se midió del mismo modo. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Rcp de ^{99m}Tc-HMPAO a las 6 horas de la reconstitución estabilizado mediante una combinación de MDP y NapABA como función del tiempo de almacenamiento.

		Tiempo de almacenamiento	
		1 día	1 mese
Rcp (%)	Composición V	84,8 ± 2,7	83,5 ± 2,2
	Composición V + lactosa	87,3 ± 2,8	86,0 ± 1,0

5 Ejemplo 9: Biodistribución en la rata.

A un vial de cada una de la Composición III (ID-02) y la Composición III + lactosa (ID-06) obtenidas en el Ejemplo 4 se añadió pertecnetato sódico en una proporción de 1,48 GBq/5 ml para llevar a cabo el radiomarcaje. Tras 2 horas se administraron de 3,0 a 3,7 MBq de la solución reconstituida a una cepa de ratas hembra Sprague-Dawley (peso corporal 140-170 g) que previamente se habían anestesiado con tiopentobarbital sódico en la vena de la cola. A una hora de la administración se sacrificó al animal y se midió la radioactividad en cada órgano usando un analizador de un solo canal de NaI. Por separado se añadió pertecnetato sódico en una proporción de 1,48 GBq/5 ml al kit comercialmente disponible para preparar ^{99m}Tc-HMPAO. Del mismo modo, a los 15 minutos de la reconstitución se administraron 3,0-3,7 MBq de la solución al mismo tipo de rata y se midió la biodistribución de la radioactividad en cada órgano. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8:

15 Tabla 8: Biodistribución del ^{99m}Tc-HMPAO comercial, Composición III (ID-02) y Composición III + lactosa (ID-06) en la rata hembra a la hora de la administración (fila superior: % ID/órgano, fila inferior: %ID/g, n=5).

	^{99m} Tc HMPAO comercial	Composición III (ID-02)	Composición III + lactosa (ID-06)
Cerebro	1,66 +/- 0,13	1,65 +/- 0,10	1,73 +/- 0,15
	0,96 +/- 0,07	0,96 +/- 0,15	1,01 +/- 0,07
Sangre	15,38 +/- 0,72	14,41 +/- 1,68	14,07 +/- 1,51
	1,56 +/- 0,04	1,64 +/- 0,06	1,45 +/- 0,18
Corazón	0,81 +/- 0,04	0,85 +/- 0,03	0,90 +/- 0,10
	1,61 +/- 0,08	1,75 +/- 0,10	1,72 +/- 0,03
Pulmón	3,41 +/- 0,20	3,15 +/- 0,18	3,39 +/- 0,38
	4,05 +/- 0,28	4,26 +/- 0,29	4,14 +/- 0,36
Hígado	5,91 +/- 0,20	6,49 +/- 0,48	7,68 +/- 0,38
	1,10 +/- 0,07	1,36 +/- 0,13	1,44 +/- 0,14
Bazo	0,78 +/- 0,10	0,79 +/- 0,18	0,86 +/- 0,12
	2,17 +/- 0,12	2,24 +/- 0,12	2,25 +/- 0,21
Riñón	4,27 +/- 0,27	5,04 +/- 0,48	4,81 +/- 0,31
	4,39 +/- 0,16	4,78 +/- 0,64	4,46 +/- 0,21
Estómago	1,41 +/- 0,54	2,15 +/- 0,46	1,70 +/- 0,79
	0,49 +/- 0,17	1,24 +/- 0,43	0,93 +/- 0,54
Intestino delgado	17,27 +/- 0,85	17,61 +/- 0,87	20,23 +/- 1,50
	2,86 +/- 0,17	3,47 +/- 0,33	3,94 +/- 0,46

(continuación)

	^{99m} Tc HMPAO comercial	Composición III (ID-02)	Composición III + lactosa (ID-06)
Intestino grueso	2,08 +/- 0,25 0,35 +/- 0,03	2,14 +/- 0,34 0,40 +/- 0,04	2,05 +/- 0,24 0,34 +/- 0,03
Piel	0,78 +/- 0,61 0,39 +/- 0,04	0,68 +/- 0,55 0,37 +/- 0,09	0,51 +/- 0,34 0,31 +/- 0,09
Músculo	0,91 +/- 0,49 0,28 +/- 0,03	0,67 +/- 0,41 0,29 +/- 0,03	0,49 +/- 0,21 0,16 +/- 0,02
Orina	12,36 +/- 1,18	11,78 +/- 2,18	12,07 +/- 1,11
Esqueleto	36,96 +/- 0,83 0,34 +/- 0,02	37,76 +/- 2,18 0,37 +/- 0,02	33,95 +/- 1,37 0,31 +/- 0,01

Ejemplo 10: Procedimientos de preparación del kit liofilizado.

5 El kit liofilizado (Composición V + lactosa del Ejemplo 5) se preparó mediante dos procedimientos. El primer procedimiento (ID-11) fue similar al del Ejemplo 5, pero con una Solución 2 modificada, por tanto d,l-HMPAO (250 mg), NapABA (250 mg) y lactosa monohidrato (1,5 g) se disolvieron en la Solución 1 (250 ml). La solución se añadió a agua (250 ml) y se ajustó a pH 8,9. Las condiciones de la producción y los resultados para ID-11 se muestran en la Tabla 9.

El segundo procedimiento (ID-12) se describe a continuación.

10 Por tanto, lactosa monohidrato (3,03 g), NapABA (505 mg), d,l-HMPAO (505 mg), HMDP (66,6 mg) y cloruro estañoso anhidro (13,1 mg) se disolvieron en ácido clorhídrico 0,1M (1.000 ml) en el orden indicado. La solución se ajustó después a pH 9,4. Las condiciones de la producción y los resultados para ID-12 se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

Condiciones de producción y resultados de cada lote				
	pH antes de congelar	Temperatura de congelación (°C)	Número de viales producidos	Propiedad [#]
ID-11	8,9	-40 °C	290	Bueno
ID-12	9,4	- 40 °C	240	Bueno

[#] como se ha definido en el Ejemplo 4.

15 Ejemplo 11: Rcp de kits liofilizados preparados mediante diferentes procedimientos.

Los kits liofilizados en el Ejemplo 10 se usaron para investigar la Rcp. La Rcp se midió del mismo modo que en el Ejemplo 7. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

Rcp de ^{99m} Tc-HMPAO después de la reconstitución				
	2 min	1 hora	3 horas	6 horas
ID-11	90,2 +/- 0,4	89,3 +/- 1,8	85,9 +/- 1,7	85,7 +/- 1,7
ID-12	87,1 +/- 2,1	81,4 +/- 2,4	70,6 +/- 1,7	60,7 +/- 4,0

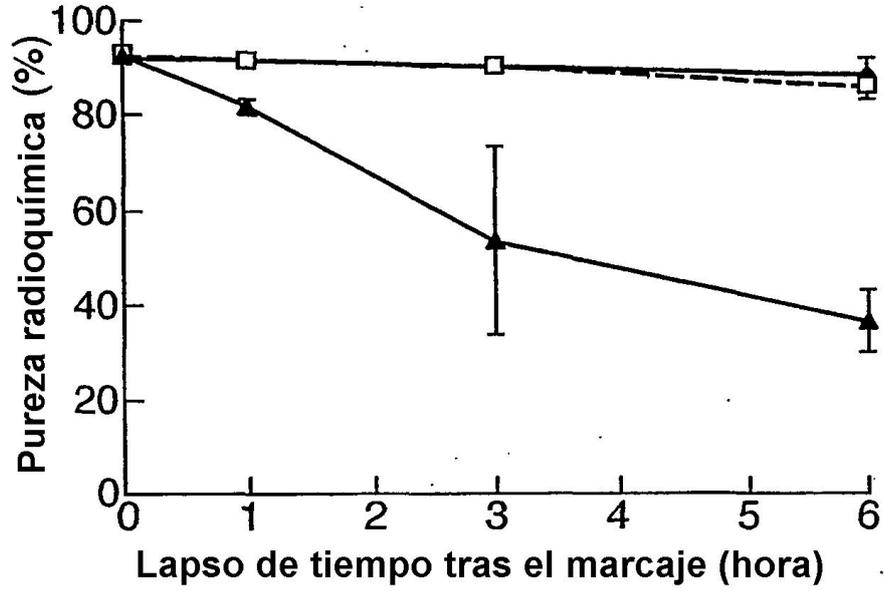
REIVINDICACIONES

1. Una composición radiofarmacéutica estabilizada que comprende:
 - (i) un producto radiofarmacéutico que es susceptible a degradación reductora o radiólisis y que comprende un complejo metálico de un radionúclido con un ligando de amina oxima;
 - (ii) un primer estabilizante para dicho producto radiofarmacéutico que comprende un ácido carboxílico aromático sustituido con amino o una sal, éster o amida del mismo;
 - (iii) un segundo estabilizante para dicho producto radiofarmacéutico que comprende un ácido difosfónico o sal del mismo.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el ácido carboxílico aromático sustituido con amino o una sal, éster o amida del mismo se selecciona de:

ácido 2-aminobenzoico, ácido 3-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, ácido 3,5-diaminobenzoico, ácido 4-aminosalicílico, y sus sales, ésteres y amidas.
3. La composición de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el ácido difosfónico o su sal se selecciona de:

ácido metilendifosfónico, ácido hidroximetanodifosfónico, ácido hidroxietanodifosfónico, ácido etilendiaminotetrafosfónico y sales de los mismos.
4. La composición de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ácido carboxílico aromático sustituido con amino o una sal, éster o amida del mismo es 4-aminobenzoato sódico y el ácido difosfónico es ácido metilendifosfónico.
5. La composición de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el producto radiofarmacéutico comprende un emisor de rayos γ o un emisor de rayos β .
6. La composición de la reivindicación 5, en la que el producto radiofarmacéutico comprende Tc-99m, Re-186 o Re-188.
7. La composición de la reivindicación 1, en la que la amina oxima se selecciona de d,1-hexametilpropilenamina oxima y 4,9-diaza-3,3,10,10-tetrametildodecano-2,11-diona dioxima.
8. Un kit no radioactivo para la preparación de la composición radiofarmacéutica estabilizada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 - (i) un primer estabilizante que comprende un ácido carboxílico aromático sustituido con amino o una sal, éster o amida del mismo;
 - (ii) un segundo estabilizante que comprende un ácido difosfónico o sal del mismo;
 - (iii) un ligando de amina oxima que forma un complejo metálico con el radionúclido del producto radiofarmacéutico.
9. El kit de la reivindicación 8, que comprende de 0,01 a 10 mg de un ácido carboxílico aromático sustituido con amino o su sal, éster o amida, y de 0,01 a 1 mg de un ácido difosfónico o su sal.
10. El kit de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, que comprende un reductor de estaño (II), en el que la proporción molar del ácido difosfónico o su sal a estaño (II) está en el intervalo de 1 a 10.
11. El kit de la reivindicación 8, en el que la amina oxima se selecciona de d,1-hexametilpropilenamina oxima y 4,9-diaza-3,3,10,10-tetrametildodecano-2,11-diona dioxima.
12. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que está liofilizado.

Fig.1.



- ◆— Composición III
- Composición III + lactosa
- ▲— Tc-99m-HMPAO disponible comercialmente