

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 962**

51 Int. Cl.:

**A61K 51/04** (2006.01)

**A61K 101/00** (2006.01)

**A61K 101/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2005 E 05782465 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1753467**

54 Título: **Agentes de diagnóstico para generación de imágenes por emisión de positrones usando xantenos halogenados radiomarcados y métodos para generación de imágenes por emisión de positrones con agentes de diagnóstico de xanteno halogenado radiomarcado**

30 Prioridad:

**10.06.2004 US 578622 P**

**03.02.2005 US 49797**

**03.02.2005 US 50512**

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

**22.03.2013**

73 Titular/es:

**PROVECTUS PHARMATECH, INC. (100.0%)  
7327 OAK RIDGE HIGHWAY  
KNOXVILLE, TN 37931, US**

72 Inventor/es:

**SCOTT, TIMOTHY, C.;  
DEES, CRAIG, H. y  
WACHTER, ERIC, A.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 398 962 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

Agentes de diagnóstico para generación de imágenes por emisión de positrones usando xantenos halogenados radiomarcados y métodos para generación de imágenes por emisión de positrones con agentes de diagnóstico de xanteno halogenado radiomarcado

## Antecedentes de la invención

La presente invención se dirige a nuevos agentes de diagnóstico, y a métodos de uso de tales agentes, para la generación de imágenes médicas usando tomografía de emisión de positrones (PET). PET es una técnica de generación de imágenes de medicina nuclear que produce una imagen tridimensional del cuerpo. La generación de imágenes de PET se usa comúnmente para obtener una información no invasiva acerca de tejidos y estructuras corporales internas y la función y salud de tales tejidos y estructuras. PET usa una molécula metabólicamente activa y un isótopo trazador radioactivo de vida corta (para radiomarcar la molécula activa) como un agente de diagnóstico. El isótopo se desintegra emitiendo un positrón. Cuando un agente de diagnóstico de PET se administra al cuerpo, este se retiene o se acumula en ciertos tejidos de interés, facilitando de ese modo la generación de imágenes de esos tejidos basada en la detección de los fotones de rayos gamma que se producen con la aniquilación de los positrones emitidos a partir del agente de diagnóstico de PET radiomarcado. Tal aniquilación tiene lugar cuando un positrón emitido colisiona con un electrón presente en las proximidades de la emisión, dando como resultado la producción de dos fotones de 511 keV que se emiten en unas direcciones casi opuestas. Típicamente, tales agentes de diagnóstico de PET están radiomarcados con (es decir, contienen) uno o más átomos que muestran una emisión de positrones (tal como ciertos isótopos de carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor o rubidio, incluyendo  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{82}\text{Rb}$ ). Los efectos de los positrones emitidos (es decir, los fotones de rayos gamma emitidos de forma subsiguiente) se detectan mediante un dispositivo de detección ubicado en el exterior del cuerpo que típicamente convierte datos sin procesar en imágenes bi- o tridimensionales de la región de interés. Los resultados se leen a continuación por un radiólogo o médico especialista en medicina nuclear para interpretar los resultados en términos del tratamiento y diagnóstico del paciente.

Se ha invertido un esfuerzo considerable en el desarrollo de agentes de diagnóstico de PET en un esfuerzo para mejorar el contraste entre varias características anatómicas, tal como entre tejidos cancerosos y no cancerosos. El progreso continuo en la ciencia médica permite unas opciones mejoradas en tal capacidad de diagnóstico, lo que a su vez permite un desarrollo adicional de agentes de diagnóstico mejorados.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es cumplir estas características, para superar los inconvenientes en los métodos y agentes anteriores y para proporcionar una mejora frente a estos métodos y agentes anteriores.

## Sumario de la invención

La presente invención se dirige a ciertos agentes de diagnóstico para la generación de imágenes de PET y métodos para usar tales agentes que muestran una emisión de positrones. Por consiguiente, la presente invención proporciona un agente de diagnóstico que comprende por lo menos un xanteno halogenado radiomarcado de emisión de positrones seleccionado del grupo que consiste en 4',5'-diclorofluoresceína radiomarcada, 2',7'-diclorofluoresceína radiomarcada, 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína radiomarcada, 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína radiomarcada, diyodofluoresceína radiomarcada, eritrosina B radiomarcada, Rosa de Bengala radiomarcada, mono-, di- o tricloroeritrosina radiomarcada, mono-, di- o trifluoroeritrosina radiomarcada, 2',7'-dicloro-4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína radiomarcada, 2',4,5,6,7,7'-hexafluorofluoresceína radiomarcada, 4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',7',-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',6,7,7'-heptayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',6,7,7'-heptayodofluoresceína radiomarcada, 4,5-dicloro-2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4,6-dicloro-2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada y 4,7-dicloro-2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada como un componente activo primario, en el que dicho agente es útil para la generación de imágenes por emisión de positrones de tejido humano y animal.

En una realización preferida, un componente primario de tal agente de diagnóstico es un xanteno halogenado que se ha radiomarcado con uno o más isótopos de emisión de positrones de carbono, oxígeno, flúor, cloros o yodo, incluyendo  $^{10}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{O}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{Cl}$ ,  $^{33}\text{Cl}$ ,  $^{34}\text{Cl}$ ,  $^{117}\text{I}$ ,  $^{118}\text{I}$ ,  $^{119}\text{I}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$ . En una realización preferida adicional, este xanteno halogenado radiomarcado es Rosa de Bengala.

Estos agentes de la invención pueden usarse en un método para la generación de imágenes de tejido humano o animal que comprende las etapas de: administrar un agente de diagnóstico a un paciente, reteniéndose una porción de dicho agente de diagnóstico en el tejido de interés, emitiendo positrones dicho agente de diagnóstico; y la generación de imágenes de dicho tejido basándose en los efectos de dichos positrones emitidos a partir del agente de diagnóstico, en el que dicho agente de diagnóstico es un xanteno halogenado radiomarcado.

**Breve descripción de los dibujos**

La figura 1a es una ilustración de la estructura química de un xanteno halogenado; y

5 La figura 1b es una ilustración de la estructura química del Rosa de Bengala.

**Descripción detallada de la realización actualmente preferida**

10 La presente invención se dirige a ciertos agentes de diagnóstico para la generación de imágenes de PET y métodos para usar tales agentes que muestran una emisión de positrones. En una realización preferida, un componente primario de tal agente de diagnóstico es un xanteno halogenado que se ha radiomarcado con uno o más isótopos de emisión de positrones de carbono, oxígeno, flúor, cloro, o yodo, incluyendo  $^{10}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{O}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{Cl}$ ,  $^{33}\text{Cl}$ ,  $^{34}\text{Cl}$ ,  $^{117}\text{I}$ ,  $^{118}\text{I}$ ,  $^{119}\text{I}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$ . En una realización preferida adicional, este xanteno halogenado radiomarcado es Rosa de Bengala (es decir, 4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína);

15 Los xantenos halogenados constituyen una familia de agentes extremadamente útiles que pueden administrarse de forma selectiva y segura a concentraciones elevadas a ciertos tejidos. Ciertas propiedades de los xantenos halogenados se describen en el documento USSN 09/184.388, presentado el 2 de noviembre de 1998, en el documento USSN 09/216.787, presentado el 21 de diciembre de 1998, en el documento USSN 09/635.276, presentado el 9 de agosto de 2000, en el documento USSN 09/799.785, presentado el 6 de marzo de 2001, en el documento USSN 09/817.448, presentado el 26 de marzo de 2001, en el documento USSN 09/900.355, presentado el 6 de julio de 2001 y en el documento USSN 10/314.840, presentado el 9 de diciembre de 2002.

20 En general, los xantenos halogenados se caracterizan por una baja citotoxicidad (toxicidad para las células) a una concentración baja, una propensión a la retención o concentración selectiva en ciertos tejidos y células, una alta citotoxicidad tras tal concentración o retención, y por unas propiedades químicas y físicas que sustancialmente no se ven afectadas por el entorno químico local o por la unión de derivados funcionales en las posiciones  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  que se describen a continuación.

30 La estructura química generalizada de los xantenos halogenados se ilustra en la figura 1a, en la que los símbolos X, Y, y Z representan varios elementos presentes en las posiciones designadas, y los símbolos  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  representan varias funcionalidades presentes en las posiciones designadas. La estructura química de un ejemplo específico de un xanteno halogenado, el Rosa de Bengala, se ilustra en la figura 1b. Las propiedades físicas de xantenos halogenados representativos se resumen en la tabla 1 adjunta. En general, los xantenos halogenados tienen la fórmula empírica,  $\text{C}_{20}\text{H}_n\text{O}_5\text{FaClbBrcl d, R}^1, \text{R}^2$ , en la que  $n \geq 2$ , y a, b, c, y d son enteros mayores que o iguales a cero. Por ejemplo, la fórmula empírica para la sal de disodio de Rosa de Bengala es  $\text{C}_{20}\text{H}_2\text{O}_5\text{F}_0\text{Cl}_4\text{Br}_0\text{I}_4, \text{R}^1, \text{R}^2$ , en la que cada uno de  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  representa un átomo de sodio o, de forma más simple,  $\text{C}_{20}\text{H}_2\text{O}_5\text{Cl}_4\text{I}_4, \text{Na}_2$ .

35 En su forma no radiomarcada, los xantenos halogenados son útiles como colorantes alimentarios, tintes biológicos, fotosensibilizadores (es decir, agentes que se usan con luz para el tratamiento o la generación de imágenes fotodinámicas tal como se da a conocer, por ejemplo, en los documentos USSN 09/635.276 y 09/799.785), radiosensibilizadores (es decir, agentes que se usan con una radiación ionizante aplicada para la generación de imágenes y el tratamiento de la radiación tal como se da a conocer, por ejemplo, en los documentos USSN 09/216.787 y 09/817.448), y como agentes quimioterápicos o de extirpación química (tal como se da a conocer, por ejemplo, en el documento USSN 09/900.355). Cuando se marca con ciertos isótopos de emisión gamma de yodo (es decir,  $^{131}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ ), uno de los xantenos halogenados (Rosa de Bengala) ha mostrado ser útil para el diagnóstico de la función hepática basándose o bien en la medición de la excreción diferencial o bien en la generación de imágenes del patrón de emisión gamma a partir de tales moléculas radiomarcadas (tal como se da a conocer, por ejemplo, en Serafini y col., J. Nucl. Med. 16 (1975) 629–633).

40 Los inventores de la presente invención formaron parte de un equipo que ha descubierto y dado a conocer anteriormente que los xantenos halogenados muestran una retención selectiva en ciertos tipos de tejido, en especial aquellos que muestran unas condiciones cancerosas o precancerosas (es decir, neoplasia, displasia e hiperplasia), tal como se da a conocer en los documentos USSN 09/635.276, 09/799.785, 09/216.787, 09/817.448 y 09/900.355. Tal retención puede ser útil para el diagnóstico (por ejemplo, usando tomografía computerizada de rayos X o generación de imágenes por ultrasonidos) y para la terapia (por ejemplo, usando radiosensibilización o terapia fotodinámica).

45 Los inventores de la presente invención han descubierto ahora unos nuevos miembros marcados de forma isotópica (es decir, radiomarcados) de la familia de los xantenos halogenados que son capaces de servir como agentes de diagnóstico para la generación de imágenes de PET. De forma más específica, los solicitantes de la presente invención han creado nuevos compuestos de xanteno halogenado en los que un xanteno halogenado se ha radiomarcado con uno o más isótopos de emisión de positrones de carbono, oxígeno, flúor, cloro, o yodo, incluyendo  $^{10}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{O}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{Cl}$ ,  $^{33}\text{Cl}$ ,  $^{34}\text{Cl}$ ,  $^{117}\text{I}$ ,  $^{118}\text{I}$ ,  $^{119}\text{I}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$ . Un experto en la técnica puede sintetizar y producir estos nuevos compuestos usando la química conocida de los xantenos halogenados con la información adicional que se proporciona en la presente solicitud. Por ejemplo, se conoce la síntesis y la producción de xantenos halogenados no radiomarcados y la química de tales compuestos. El marcado con radioisótopos, tal

como por ejemplo los radioisótopos preferidos de bromo o yodo (es decir,  $^{74}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{78}\text{Br}$ ,  $^{117}\text{I}$ ,  $^{118}\text{I}$ ,  $^{119}\text{I}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{126}\text{I}$  y  $^{128}\text{I}$ ), puede conseguirse mediante el uso de métodos de intercambio de halógenos convencionales, tal como los que se enseñan en el documento de Serafini, citado anteriormente. Para estos radioisótopos y los otros radioisótopos enumerados en el presente documento, el radiomarcado puede conseguirse usando materiales de partida radiomarcados en la síntesis del xanteno halogenado deseado (tal como por ejemplo resorcinol radiomarcado o un anhídrido ftálico radiomarcado), sintetizando directamente de ese modo el xanteno radiomarcado.

Los inventores de la presente invención han descubierto además que un xanteno halogenado que se ha radiomarcado con uno o más isótopos de emisión de positrones de carbono, oxígeno, flúor, cloro, o yodo, incluyendo  $^{10}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{O}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{Cl}$ ,  $^{33}\text{Cl}$ ,  $^{34}\text{Cl}$ ,  $^{117}\text{I}$ ,  $^{118}\text{I}$ ,  $^{119}\text{I}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$ , puede ser útil como la sustancia activa en un agente de diagnóstico para la generación de imágenes de PET. La presente composición novedosa de materia, que no se produce de manera natural, retendrá la especificidad, la toxicidad y otras propiedades farmacéuticas destacables de los xantenos halogenados, tal como se analiza anteriormente. Algunas de las propiedades físicas importantes de los isótopos de emisión de positrones de carbono, oxígeno, flúor, cloro, bromo y yodo se resumen en la tabla 2 adjunta. Debido a que los isótopos de emisión de positrones con unas semividas muy cortas pueden ser, en general, poco prácticos para su uso en procedimientos de diagnóstico debido a dificultades logísticas en su producción oportuna y en su posterior administración al paciente, aquellos isótopos que muestran unas semividas en exceso de aproximadamente un minuto se prefieren y son más útiles. Estos isótopos de emisión de positrones de vida más larga preferidos incluyen  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{34}\text{Cl}$ ,  $^{117}\text{I}$ ,  $^{118}\text{I}$ ,  $^{119}\text{I}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$ . Debido a que la distancia recorrida por el positrón emitido antes de la aniquilación afecta de forma adversa a la resolución de la imagen (en la que la distancia recorrida es proporcional a la energía del positrón), son más preferidos aquellos isótopos de vida más larga que emiten unas energías más bajas. Por lo tanto, los isótopos de emisión de positrones de baja energía de vida más larga más preferidos incluyen  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$ .

Por lo tanto, un agente de diagnóstico que contiene un xanteno halogenado radiomarcado con uno o más de los elementos de emisión de positrones que se mencionan anteriormente pueden usarse como un agente de diagnóstico para PET.

Por lo tanto, una realización preferida de la presente invención es un agente de diagnóstico que contiene, como un ingrediente activo a una concentración de más de aproximadamente un 0,001 % a menos de aproximadamente un 20 %, por lo menos un xanteno halogenado radiomarcado con uno o más isótopos de emisión de positrones seleccionados del grupo de  $^{10}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{O}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{Cl}$ ,  $^{33}\text{Cl}$ ,  $^{34}\text{Cl}$ ,  $^{117}\text{I}$ ,  $^{118}\text{I}$ ,  $^{119}\text{I}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$  (es decir, un xanteno halogenado radiomarcado). Se prefiere adicionalmente que este xanteno halogenado radiomarcado esté radiomarcado con uno o más isótopos de positrones de vida más larga seleccionados del grupo de  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{34}\text{Cl}$ ,  $^{117}\text{I}$ ,  $^{118}\text{I}$ ,  $^{119}\text{I}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$ . Se prefiere adicionalmente que este xanteno halogenado radiomarcado esté radiomarcado con uno o más isótopos de emisión de positrones de baja energía de vida más larga seleccionados del grupo de  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$ .

Se prefiere adicionalmente que este xanteno halogenado radiomarcado sea Rosa de Bengala radiomarcado.

Los xantenos halogenados radiomarcados que se usan en el agente de diagnóstico de la presente invención están seleccionados del grupo que consiste en:

4',5'-diclorofluoresceína radiomarcada, 2',7'-diclorofluoresceína radiomarcada, 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína radiomarcada, 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína radiomarcada, diiodofluoresceína radiomarcada, eritrosina B radiomarcada, Rosa de Bengala radiomarcado, mono-, di- o tricloroeritrosina radiomarcada, mono-, di- o trifluoroeritrosina radiomarcada, 2',7'-dicloro-4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína radiomarcada, 2',4,5,6,7,7'-hexafluorofluoresceína radiomarcada, 4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',6,7,7'-heptayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',6,7,7'-heptayodofluoresceína radiomarcada, 4,5-dicloro-2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4,6-dicloro-2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada y 4,7-dicloro-2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, Rosa de Bengala radiomarcado

en el que dicho radiomarcador comprende la incorporación de uno o más isótopos de emisión de positrones seleccionados del grupo de  $^{10}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{O}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{Cl}$ ,  $^{33}\text{Cl}$ ,  $^{34}\text{Cl}$ ,  $^{117}\text{I}$ ,  $^{118}\text{I}$ ,  $^{119}\text{I}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$ .

En una realización preferida alternativa, la tomografía de emisión de positrones se usa para generar imágenes de, detectar u observar de otro modo la presencia de un agente de diagnóstico que contiene, a una concentración de más de aproximadamente un 0,001 % a menos de aproximadamente un 20 %, por lo menos un xanteno halogenado radiomarcado. Se prefiere adicionalmente que este agente de diagnóstico incluya la forma radiomarcada del xanteno halogenado Rosa de Bengala.

Tabla 1. Propiedades físicas de algunos xantenos halogenados (no radiomarcados).

Compuesto	Sustitución					PM (g)
	X	Y	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
4',5'-diclorofluoresceína	Cl	H	H	Na	Na	445
2',7'-diclorofluoresceína	H	Cl	H	Na	Na	445
4,5,6,7-tetraclorofluoresceína	H	H	Cl	H	H	470
2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína	Cl	Cl	H	Na	Na	514
dibromofluoresceína	Br	H	H	Na	Na	534
rojo disolvente 72	H	Br	H	H	H	490
diyodofluoresceína	I	H	H	Na	Na	628
eosina B	NO <sub>2</sub>	Br	H	Na	Na	624
eosina Y	Br	Br	H	Na	Na	692
etil eosina	Br	Br	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	K	714
eritrosina B	I	I	H	Na	Na	880
floxina B	Br	Br	Cl	Na	Na	830
Rosa de Bengala	I	I	Cl	Na	Na	1.018
4,5,6,7-tetrabromoeritrosina	I	I	Br	Na	Na	1.195

5 Tabla 2. Isótopos de relevancia para PET con los xantenos halogenados. Los isótopos de bromo y <sup>128</sup>I se mencionan con fines comparativos.

Elemento	Isótopo	Semivida de emisión de positrones	Energía de emisión (MeV)
carbono	<sup>10</sup> C	19 s	1,9
	<sup>11</sup> C	20 min	1,0
oxígeno	<sup>13</sup> O	0,009 s	6,4
	<sup>14</sup> O	71 s	1,8
	<sup>15</sup> O	124 s	1,7
flúor	<sup>17</sup> F	66 s	1,7
	<sup>18</sup> F	110 min	0,6
cloro	<sup>32</sup> Cl	0,3 s	9,5
	<sup>33</sup> Cl	2,5 s	4,5
	<sup>34</sup> Cl	32 min	2,5
bromo	<sup>74</sup> Br	36 min	4,7
	<sup>75</sup> Br	1,7 horas	0,3
	<sup>76</sup> Br	16,1 horas	1,2-3,6
	<sup>77</sup> Br	57 horas	0,4
	<sup>78</sup> Br	6,4 min	1,9
yodo	<sup>117</sup> I	7 min	
	<sup>118</sup> I	14 min	5,5
	<sup>119</sup> I	19 min	
	<sup>120</sup> I	1,3 horas	2,1-4,0
	<sup>121</sup> I	2,1 horas	1,2
	<sup>122</sup> I	3,5 min	1,8-3,1
	<sup>124</sup> I	4,2 días	0,8-2,1
	<sup>126</sup> I	13 días	1,1
	<sup>128</sup> I	25 min	

## REIVINDICACIONES

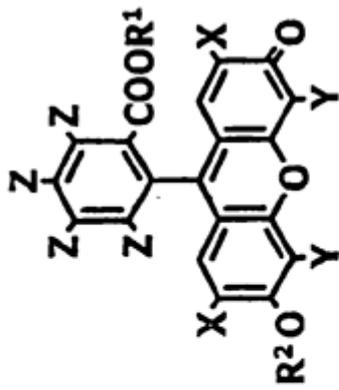
1. Un agente de diagnóstico que comprende por lo menos un xanteno halogenado radiomarcado de emisión de positrones seleccionado del grupo que consiste en 4',5'-diclorofluoresceína radiomarcada, 2',7'-diclorofluoresceína radiomarcada, 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína radiomarcada, 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína radiomarcada, diyodofluoresceína radiomarcada, eritrosina B radiomarcada, Rosa de Bengala radiomarcado, mono-, di- o tricloroeritrosina radiomarcada, mono-, di- o trifluoroeritrosina radiomarcada, 2',7'-dicloro-4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína radiomarcada, 2',4,5,6,7'-hexafluorofluoresceína radiomarcada, 4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',6,7,7'-heptayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',6,7,7'-heptayodofluoresceína radiomarcada, 4,5-dicloro-2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada y 4,7-dicloro-2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada como un componente activo primario, en el que dicho agente es útil para la generación de imágenes por emisión de positrones de tejido humano y animal.
2. Un agente de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho xanteno halogenado se ha radiomarcado con por lo menos un isótopo de emisión de positrones seleccionado del grupo de elementos que consiste en carbono, oxígeno, flúor, cloro y yodo.
3. Un agente de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho xanteno halogenado radiomarcado es Rosa de Bengala.
4. Un método para la generación de imágenes de tejido humano o animal que comprende las etapas de:
- administrar un agente de diagnóstico a un paciente, reteniéndose una porción de dicho agente de diagnóstico en el tejido de interés, emitiendo positrones dicho agente de diagnóstico; y  
generar imágenes de dicho tejido basándose en los efectos de dichos positrones emitidos a partir del agente de diagnóstico, en el que dicho agente de diagnóstico comprende un xanteno halogenado radiomarcado de emisión de positrones seleccionado del grupo que consiste en 4',5'-diclorofluoresceína radiomarcada, 2',7'-diclorofluoresceína radiomarcada, 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína radiomarcada, 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína radiomarcada, diyodofluoresceína radiomarcada, eritrosina B radiomarcada, Rosa de Bengala radiomarcado, mono-, di- o tricloroeritrosina radiomarcada, mono-, di- o trifluoroeritrosina radiomarcada, 2',7'-dicloro-4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína radiomarcada, 2',4,5,6,7,7'-hexafluorofluoresceína radiomarcada, 4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',6,7,7'-heptayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',6,7,7'-heptayodofluoresceína radiomarcada, 4,5-dicloro-2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4,6-dicloro-2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada y 4,7-dicloro-2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4 en el que dicho xanteno halogenado radiomarcado es Rosa de Bengala radiomarcado.
6. El método o agente de diagnóstico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que dicho radiomarcador comprende la incorporación, en dicho xanteno halogenado, de uno o más isótopos de emisión de positrones seleccionados del grupo que consiste en  $^{10}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{O}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{Cl}$ ,  $^{33}\text{Cl}$ ,  $^{34}\text{Cl}$ ,  $^{117}\text{I}$ ,  $^{118}\text{I}$ ,  $^{119}\text{I}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$ .
7. El método o agente de diagnóstico de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que dicho xanteno halogenado radiomarcado se encuentra presente en una concentración de más de aproximadamente un 0,001 % a menos de aproximadamente un 20 %.
8. Un xanteno halogenado de emisión de positrones seleccionado del grupo que consiste en 4',5'-diclorofluoresceína radiomarcada, 2',7'-diclorofluoresceína radiomarcada, 4,5,6,7-tetraclorofluoresceína radiomarcada, 2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína radiomarcada, diyodofluoresceína radiomarcada, eritrosina B radiomarcada, Rosa de Bengala radiomarcado, mono-, di- o tricloroeritrosina radiomarcada, mono-, di- o trifluoroeritrosina radiomarcada, 2',7'-dicloro-4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína radiomarcada, 2',4,5,6,7,7'-hexafluorofluoresceína radiomarcada, 4,5,6,7-tetrafluorofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 2',4',5,5',6,7,7'-heptayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',7,7'-heptayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4-cloro-2',4',5,5',6,7,7'-heptayodofluoresceína radiomarcada,

4,5-dicloro-2',4',5',6,7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, 4,6-dicloro-2',4',5,5',7,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada y 4,7-dicloro-2',4',5,5',6,7'-hexayodofluoresceína radiomarcada, en el que dicho xanteno halogenado se ha radiomarcado con por lo menos un isótopo de emisión de positrones seleccionado del grupo que consiste en  $^{10}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{O}$ ,  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{Cl}$ ,  $^{33}\text{Cl}$ ,  $^{34}\text{Cl}$ ,  $^{117}\text{I}$ ,  $^{118}\text{I}$ ,  $^{119}\text{I}$ ,  $^{120}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{126}\text{I}$ .

5

Hoja 1 de 1

**Fig. 1a**



**Fig. 1b**

