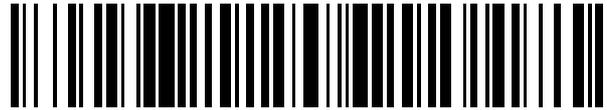


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 886**

51 Int. Cl.:

A61K 51/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
C07C 229/48 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2008 E 08711095 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2119458**

54 Título: **Método para producción de un agente de representación de imágenes de diagnóstico por radiación**

30 Prioridad:

13.02.2007 JP 2007031692

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

06.09.2013

73 Titular/es:

**NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD. (100.0%)
3-4-10 SHINSUNA KOTO-KU
TOKYO 136-0075, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAMURA, DAISAKU;
NAKAMURA, SOICHI;
TOYAMA, MASAHITO y
HAYASHI, AKIO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 421 886 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

Método para producción de un agente de representación de imágenes de diagnóstico por radiación.

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un método para producción de un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico que contiene un compuesto orgánico marcado con halógeno radiactivo como ingrediente efectivo. Más específicamente, la misma se refiere a un método para producir un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico, que puede inhibir la radiólisis del compuesto orgánico marcado con halógeno radiactivo.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

10 El agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico es un medicamento administrado directamente a un cuerpo humano y es una composición farmacéutica que contiene un compuesto marcado con un radioisótopo específico como ingrediente efectivo. El agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico hace posible la diagnosis por administración de un agente a un individuo y detección de una radiación emitida por el compuesto, seguido por la producción de imagen basada en la información obtenida por la radiación. El método de
15 diagnosis así realizado se conoce como examen por medicina nuclear, y es eficaz en la diagnosis de una diversidad de enfermedades que incluyen enfermedad cardíaca y cáncer. Asimismo, el examen por medicina nuclear es característico en el sentido de que no sólo posee especificidad y sensibilidad altas para las enfermedades, sino que presenta también la ventaja de proporcionar información acerca de la funcionalidad de las lesiones, comparado con otras técnicas de examen.

20 Los compuestos que se investigan y desarrollan para agentes radiactivos de representación de imágenes de diagnóstico incluyen ácido 3- ^{18}F -fluoro-1-aminociclobutanocarboxílico (al que se hace referencia en lo sucesivo como ^{18}F FACBC). Es sabido que ^{18}F FACBC es absorbido en una célula por la vía de un transportador de aminoácidos. Así pues, se espera que ^{18}F FACBC se desarrolle como un agente de diagnóstico de tumores, dado que el mismo es absorbido en gran medida en las células tumorales que son altamente proliferativas y activas en la
25 síntesis de proteínas.

En los agentes radiactivos de representación de imágenes de diagnóstico se presenta frecuentemente un problema en el sentido de que tales compuestos se descomponen por autorradiación durante el suministro de los agentes de tal manera que causan una disminución en la pureza radioquímica debido a la denominada radiólisis. Para los productos farmacéuticos en general, se recomienda en la directriz de ICH que si las materias descompuestas en un agente exceden de 1,0%, las materias descompuestas se sometan a determinación de la estructura cuando la dosis
30 máxima diaria de un componente efectivo de los mismos es tan pequeña como no más de 1 mg (Documento No de Patente 1). Sin embargo, para productos radiofarmacéuticos bajos en una cantidad mezclada per se en el agente, en la mayoría de los casos, la cantidad física de impurezas resultante de la radiólisis en el agente es tan pequeña como aproximadamente 10^{-12} moles, aun cuando la misma exceda de 1,0%. Así pues, es muy difícil suponer una
35 estructura de las materias descompuestas, y realizar una verificación en cuanto a si las materias descompuestas afectan o no a la efectividad tal como la acumulación tumoral del agente.

Asimismo, particularmente en los agentes radiactivos de representación de imágenes de diagnóstico, si se generan impurezas debido a descomposición, las mismas afectan significativamente a menudo a la imagen resultante, aun cuando la cantidad generada de las mismas sea una cantidad pequeña. Por tanto, las impurezas en el agente
40 radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico deberían mantenerse lo más bajas posible, y es preferible que la radiólisis que puede causar la producción de impurezas se inhiba también en el mayor grado posible.

Se han examinado diversos métodos para inhibición de la radiólisis, que están enfocados en la aplicación a ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (a la que se hace referencia en lo sucesivo como ^{18}F FDG).

45 El panfleto de la Publicación Internacional No. WO 03/090789 da a conocer un método de reducción de la radiólisis de ^{18}F FDG por adición de un tampón basado en un ácido débil a una solución de ^{18}F FDG y una inyección preparada por el método (Documento de Patente 1). Asimismo, el panfleto de la Publicación Internacional No. WO 04/043497 da a conocer la adición de etanol a una solución de ^{18}F FDG para obtener una composición para inyección que puede reducirse en radiólisis de ^{18}F FDG para mejorar la estabilidad (Documento de Patente 2).

50 La Patente Japonesa Expuesta a Examen Publico (Kokai) No. H10-147542 da a conocer una técnica de utilización de un compuesto orgánico rico en aceptabilidad fisiológica tal como monosacáridos, disacáridos, ácidos orgánicos y sales o ésteres de los mismos como agente protector de la radiación (Documento de Patente 3). En esta publicación, el compuesto orgánico rico en aceptabilidad fisiológica y particularmente eficaz como el agente protector de la radiación se define por tener una constante de velocidad de reacción con radicales OH, radicales H o electrones hidratados en el intervalo de 1×10^9 a $5 \times 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ g}^{-1}$.

55 El panfleto de la Publicación Internacional No. WO 06/134822 da a conocer un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico reducido en radiólisis por mezcla de diversos azúcares o azúcar-alcoholes.

Documento 1 No de Patente: Pharmaceutical Affairs Bureau Notification No. 0624001 (página 12)
 Documento de Patente 1: panfleto de la Publicación Internacional No. WO03/090789
 Documento de Patente 2: panfleto de la Publicación Internacional No. WO04/043497
 Documento de Patente 3: Patente Japonesa expuesta a examen público (Kokai) No. H10-147542
 Documento de Patente 4: panfleto de la Publicación Internacional No. WO06/134822

WO 2004/056725 A1 da a conocer un proceso en fase sólida para la producción de un trazador marcado con ^{18}F , en particular para la producción de aminoácidos marcados con ^{18}F , tales como [^{18}F]-FACBC. WO 2004/056725 A1 sugiere la formulación del trazador marcado con ^{18}F como una solución acuosa por disolución del trazador marcado con ^{18}F en solución salina isotónica estéril, y la adición de un aditivo, tal como ácido ascórbico, para reducir la radiólisis.

EP 1.356.827 A1 da a conocer un método para mejora de una o más características físicas/químicas, como radiólisis reducida, de una solución de [^{18}F]-FDG, comprendiendo el método los pasos de a) provisión de una solución de [^{18}F]-FDG y b) adición de al menos un tampón basado en un ácido débil, tal como un tampón de citrato, a la solución de [^{18}F]-FDG. EP 1.356.827 A1 describe que las características físicas/químicas mejoradas de la solución de [^{18}F]-FDG se obtienen cuando el pH del tampón está comprendido entre 2 y 5,5.

EP 2.106.808 A1, que es una solicitud anterior con respecto a la presente solicitud, da a conocer una composición que comprende una solución que contiene un compuesto aminoácido marcado con flúor radiactivo como ingrediente efectivo, en la cual el valor de pH de la solución se mantiene a 2,0-5,9, más preferiblemente 2,0-4,9, a fin de inhibir la radiólisis. EP 2.106.808 A1 sugiere también inhibir adicionalmente la radiólisis por adición a la composición de un aditivo farmacéutico, tal como un azúcar, un azúcar-alcohol y un azúcar-lactona.

EXPOSICIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

Como se ha descrito arriba, el panfleto de la Publicación Internacional No. WO 03/090789 y el panfleto de la Publicación Internacional No. WO 04/043497 dan a conocer condiciones para prevención de la radiólisis de [^{18}F]FDG en la solución. Sin embargo, estos documentos exponen únicamente técnicas para reducción de la radiólisis de [^{18}F]FDG exclusivamente, pero no exponen técnica alguna para radiación de la radiólisis de una serie de compuestos aminoácidos marcados con flúor radiactivo tales como [^{18}F]FACBC.

La Patente Japonesa Expuesta a Examen Público (Kokai) No. H10-147542 da a conocer una técnica que utiliza un compuesto orgánico de alta aceptabilidad fisiológica como agente protector de la radiación para productos radiofarmacéuticos. Sin embargo, no es evidente cuál es el compuesto que se selecciona como el compuesto orgánico rico en aceptabilidad fisiológica o en qué cantidad se añade el compuesto a fin de prevenir la radiólisis de la serie de compuestos aminoácidos marcados con flúor radiactivo tales como [^{18}F]FACBC.

El panfleto de la Publicación Internacional No. WO 06/134822 da a conocer una técnica de inhibición de la radiólisis por mezcla de diversos azúcares o azúcar-alcoholes con un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico. Sin embargo, esta publicación falla también en cuanto a la exposición de una condición para la inhibición efectiva de la radiólisis de la serie de compuestos aminoácidos marcados con flúor radiactivo tales como [^{18}F]FACBC.

Los autores de la presente invención han encontrado que la radiólisis puede reducirse por adición de un azúcar-lactona a un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico que contiene [^{18}F]FACBC como ingrediente efectivo, y han presentado así una solicitud de patente (Solicitud de Patente Japonesa No. 2006-304338). Esta invención es muy útil en el sentido de que se ha encontrado una cantidad efectiva del azúcar-lactona para inhibir la radiólisis de [^{18}F]-FACBC.

No obstante, dado que el azúcar-lactona es un compuesto que tiene un éster cíclico en su molécula, el mismo se hidroliza cuando se emplea como inyección tal como un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico. Este problema no puede evitarse para el azúcar-lactona. Asimismo, el ácido ascórbico, que es uno de los azúcares-lactona, es un compuesto que tiene un enlace doble en su molécula de tal modo que exhibe una acción reductora y por ello puede ser oxidado fácilmente por el oxígeno disuelto o análogos. Así, el uso del mismo requiere eliminar el oxígeno en la mayor medida posible, y es problemático en el sentido de que la operación de manipulación puede resultar complicada.

La presente invención se ha completado teniendo en cuenta las circunstancias anteriores, y se ha orientado a proporcionar un método para producción de un producto radiofarmacéutico que contiene un compuesto aminoácido marcado con halógeno radiactivo como ingrediente efectivo en forma de inyección que posee una composición que puede inhibir la radiólisis del ingrediente efectivo a fin de mejorar adicionalmente la estabilidad.

MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

Como resultado de investigaciones, los autores de la presente invención han encontrado que la radiólisis de [¹⁸F]-FACBC se reduce dependiendo del pH. Particularmente, se ha encontrado que cuando el valor de pH no es mayor que 5,9, la estabilidad del mismo se mantiene aun cuando no exista ningún aditivo farmacéutico o tampón que prevenga la radiólisis, en oposición al conocimiento convencional.

Los presentes inventores han encontrado también que la radiólisis puede reducirse adicionalmente por adición de un aditivo farmacéutico que inhibe la radiólisis.

Basándose en esta información, se ha encontrado que la radiólisis durante el paso de producción e incluso después de la preparación del agente puede reducirse por adición de cierta cantidad de ácido y un aditivo farmacéutico a una solución de [¹⁸F]FACBC que no ha sido sometida a ajuste de concentración durante el paso de producción.

De acuerdo con la presente invención, un método para producción de un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico, que comprende un paso de preparación de una solución que consiste en preparar una solución que contiene un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo representado por la fórmula siguiente (1):



(1)

y un paso de dilución que consiste en diluir la solución que contiene el compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo a fin de ajustar la concentración radiactiva del mismo, que comprende adicionalmente un paso de adición de ácido que consiste en añadir un ácido a la solución que contiene el compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo, después del paso de preparación de la solución y antes del paso de dilución, en donde el ácido se añade en el paso de adición de ácido en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la solución resultante del paso de dilución a 2,0-4,9. La cantidad de adición de ácido es 0,40-2,8 milimoles por l de la solución resultante del paso de dilución, y preferiblemente 0,52-2,8 mmoles por l de la solución resultante del paso de dilución.

Como ácido a añadir en el paso de adición de ácido, puede utilizarse un ácido que tenga aceptabilidad fisiológica. Preferiblemente, pueden utilizarse ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido genticónico, ácido oxálico y análogos, y más preferiblemente pueden utilizarse ácido ascórbico, ácido clorhídrico o ácido genticónico, pudiendo utilizarse de modo particularmente preferible ácido clorhídrico.

El paso de dilución en la presente invención se conduce, por ejemplo, por adición de agua, una solución salina fisiológica o una solución de Ringer a la solución que contiene el compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo.

Ulteriormente se añade azúcar o azúcar-alcohol como agente aditivo en cada uno del paso de adición y el paso de dilución. En este ejemplo, como azúcar y azúcar-alcohol a añadir, pueden utilizarse diversos compuestos, y un azúcar-alcohol preferible incluye eritritol, xilitol, sorbitol o manitol. La cantidad de adición de azúcar o azúcar-alcohol se ajusta a una cantidad que satisface una concentración no menor que 0,5 milimoles/l en la solución resultante del paso de dilución.

Entretanto, la cantidad de azúcar o azúcar-alcohol no tiene límite superior alguno desde el punto de vista de inhibición de la radiólisis, pero desde el punto de vista de seguridad en el uso para inyección, aquélla debería mantenerse de modo que no sea mayor que una concentración determinada. En primer lugar, la cantidad de azúcar o azúcar-alcohol precisa estar comprendida dentro de un intervalo que sea aceptable para los agentes aditivos para inyección, es decir, que la dosis total de la misma precisa ser no mayor que una cantidad que sea aceptable para aditivos farmacéuticos. Este intervalo se determina en consideración a una dosis diaria aceptable de cada agente aditivo. Por ejemplo, la dosis máxima de cada uno del azúcar y el azúcar-alcohol consignada en la bibliografía en caso de administración intravenosa es manitol: 1,2 g, xilitol: 200 mg, sorbitol: 1,5 g, glucosa: 8 g, fructosa: 900 mg, maltosa: 10 g, y lactosa: 1250 mg ("Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000" editado por Japanese Pharmaceutical Excipients Council, YAKUUI NIPPO, LTD., 2000). Por tanto, con objeto de mezclar estos azúcares o azúcar-alcoholes como aditivos, la cantidad de adición se ajusta de modo que la dosis final contenida en la inyección no exceda de este límite máximo. Por otra parte, para uso en inyección, deben tenerse en consideración propiedades físicas de las inyecciones que incluyen la presión osmótica y la viscosidad. Por ejemplo, cuando aquéllos se mezclan con una inyección administrada por vía intravenosa en una cantidad de aproximadamente 2,5-5,0 ml de una vez, la mezcladura puede realizarse en una concentración no mayor que 50 milimoles/l, más preferiblemente no mayor que 20 milimoles/l.

EFFECTO DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se añaden un ácido y un azúcar o azúcar-alcohol a un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico que contiene un compuesto aminoácido marcado con halógeno radiactivo como ingrediente efectivo en el proceso de producción del mismo, y por tanto la radiólisis del ingrediente

efectivo puede inhibirse durante la producción y el almacenamiento, mejorando con ello adicionalmente la estabilidad.

MODO ÓPTIMO PARA REALIZACIÓN DE LA INVENCION

5 En lo sucesivo, se describirá una realización preferida del método para producción de un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico de acuerdo con la presente invención, considerando el caso de la producción de una inyección de [¹⁸F]-FACBC.

10 Un método para producción de un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico de acuerdo con la realización preferible es un método que comprende un paso de preparación de una solución que consiste en preparar una solución que contiene un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo, un paso de adición de ácido que consiste en añadir un ácido a la solución que contiene un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo, y un paso de dilución que consiste en diluir una solución resultante del paso de adición de ácido para ajustar su concentración radiactiva.

15 El paso de preparación de la solución que consiste en preparar la solución que contiene el compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo comprende: un paso de impartir un flúor radiactivo a un precursor (paso 1); un paso de conducción de la desprotección de un compuesto al que se ha impartido un flúor radiactivo (paso 2); y un paso que consiste en conducir la purificación de una solución que contiene [¹⁸F]-FACBC después de la desprotección (paso 3).

20 El flúor radiactivo utilizado para la marcación puede obtenerse por un método conocido, por ejemplo, un método en el cual se utiliza agua enriquecida en H₂¹⁸O como diana y se expone a bombardeo de protones. En este caso, el flúor radiactivo existe en el agua enriquecida en H₂¹⁸O utilizada como diana. El agua enriquecida en H₂¹⁸O que contiene flúor radiactivo se deja pasar a través de, por ejemplo, una columna de intercambio de aniones de tal modo que el flúor radiactivo es adsorbido y recogido en la columna, separándose de este modo del agua enriquecida en H₂¹⁸O. Después de ello, se deja pasar una solución de carbonato de potasio a través de la columna para eluir el flúor radiactivo, y el eluato se suplementa con un catalizador de transferencia de fase y se evapora a sequedad, activando con ello el flúor radiactivo.

25 En el paso 1, la mixtura que contiene el flúor radiactivo seco se disuelve en acetonitrilo, y se añade éster etílico del ácido cis-1-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-[(trifluorometil)sulfonyloxi]ciclobutanocarboxílico como precursor a la solución de acetonitrilo para permitir que los mismos reaccionen bajo calentamiento. Como resultado, se añade flúor radiactivo al precursor, con lo cual se sintetiza el éster etílico del ácido trans-1-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-[¹⁸F]-fluorociclobutanocarboxílico.

30 En el paso 2, la solución de éster etílico del ácido trans-1-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-[¹⁸F]-fluorociclobutanocarboxílico obtenida en el paso 1 se somete a desprotección y desesterificación para producir una solución que contiene [¹⁸F]FACBC como producto diana. Este paso puede realizarse por diversos métodos, por ejemplo, un método que consiste en proporcionar una condición ácida a la solución de reacción. En este caso, la condición ácida puede proporcionarse por diversos métodos, por ejemplo, un método que consiste en añadir ácido clorhídrico a una solución que contiene el éster etílico del ácido trans-1-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-[¹⁸F]-fluorociclobutanocarboxílico. La cantidad de ácido a añadir no está limitada particularmente, con tal que la cantidad pueda proporcionar una condición ácida suficiente para la desprotección.

35 En el paso 3, se realiza una purificación de la solución que contiene [¹⁸F]FACBC que se obtiene en el paso 2. El proceso de purificación a utilizar incluye diversos procesos tales como un proceso de extracción líquido-líquido y un proceso de separación en columna. Por ejemplo, puede utilizarse un proceso en el cual la solución de reacción se inyecta en HPLC para obtener una fracción que contiene [¹⁸F]FACBC y un proceso en el cual se utilizan diversas columnas en fase sólida. La solución [¹⁸F]FACBC puede obtenerse en este paso, y de este modo se completa el paso de preparación de la solución que consiste en preparar una solución que contiene un compuesto marcado con flúor radiactivo.

40 Después que se ha completado el paso de preparación de la solución que consiste en preparar una solución que contiene un compuesto marcado con flúor radiactivo, se realiza un paso de adición de ácido. Este paso se realiza por adición de un ácido en una cantidad suficiente para exhibir un efecto de inhibición de la radiólisis en la solución de [¹⁸F]FACBC que se obtiene en el paso de preparación de la solución anterior. Dado que el ácido se añade con la finalidad de ajustar el pH del agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico, puede utilizarse como el ácido diversos ácidos aceptables para aditivos farmacéuticos. Ejemplos de ácidos utilizados preferiblemente incluyen ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido gentísico, y ácido oxálico, y más preferiblemente se utilizan ácido ascórbico, ácido clorhídrico, o ácido gentísico, utilizándose de modo particularmente preferible ácido clorhídrico. La cantidad de ácido a añadir es una cantidad suficiente para llevar al pH de la solución después del paso de dilución a 2,0-4,9, y una cantidad correspondiente a 0,40-2,8 milimoles por l del agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico resultante del paso de dilución descrito más adelante. Por ejemplo, cuando la cantidad de solución resultante del paso de dilución es 75 ml, puede añadirse el ácido correspondiente a 0,030-0,21 milimoles (es decir, 0,30-2,1 ml cuando el ácido a añadir tiene una concentración de 0,1 mol/l).

Entretanto, la cantidad de solución resultante del paso de dilución puede determinarse fácilmente por métodos empleados usualmente por el experto en la técnica. Por ejemplo, la misma puede determinarse fácilmente por un método en el cual la concentración radiactiva de la solución de [¹⁸F]FACBC obtenida en el paso de preparación de la solución anterior se divide por una concentración radiactiva del agente diana, seguido por multiplicación del cociente obtenido por la cantidad de la solución de [¹⁸F]FACBC obtenida en el paso anterior de preparación de la solución.

Después que se ha completado el paso de adición de ácido, se realiza el paso de dilución para obtener un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico como compuesto diana en el método para producción de la presente invención. El paso de dilución puede realizarse por adición de agua, una solución salina fisiológica o una solución de Ringer a fin de producir la cantidad de solución determinada como anteriormente. Después de la culminación del paso de dilución, la solución puede dividirse en partes alícuotas en una cantidad deseada en un vial para uso como el agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico.

Se añade azúcar o azúcar-alcohol a la solución de [¹⁸F]FACBC en el paso de adición de ácido y/o el paso de dilución. El azúcar o azúcar-alcohol puede añadirse en diversas formas tales como una solución, polvo o cristal, pero preferiblemente se añade en forma de solución desde el punto de vista de la facilidad de trabajo.

El agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico obtenido por la presente invención debería tener una radiactividad que haga posible la representación de imágenes PET cuando se utiliza el mismo. Por ejemplo, con la finalidad de realizar representación de imágenes PET en adultos, aquél debería tener una radiactividad de 50-225 MBq cuando se utiliza.

El agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico obtenido puede utilizarse de la misma manera que otros agentes radiactivos de representación de imágenes de diagnóstico conocidos generalmente. Específicamente, el mismo puede administrarse por vía intravenosa o localmente a un individuo. La distribución del agente administrado puede convertirse en imágenes utilizando un dispositivo PET de acuerdo con un método convencional.

EJEMPLOS

En adelante, la presente invención se describe con mayor detalle por la vía de Ejemplos y Ejemplos de Referencia. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos Ejemplos.

Ejemplos 1-7

Se dejó pasar H₂¹⁸O que contenía ion fluoruro [¹⁸F] (con una radiactividad de 138-158 GBq al comienzo de la producción (véase la Tabla 1), a través de una columna de intercambio de aniones para adsorber y recoger el ion fluoruro [¹⁸F] en la columna. A continuación, se lavó la columna con agua, y se obtuvo una solución mixta compuesta de ion fluoruro [¹⁸F], una solución de carbonato de potasio y un catalizador de transferencia de fase de acuerdo con un método ordinario (por ejemplo, un método descrito en las referencias (Radioisotopes, 50, (2001), p.205-227; Radioisotopes, 50, (2001), p.228-556; "Production and quality control of radioactive agents for PET - Handbook of synthesis and clinical use - (2ª edición)", editado por PET Chemistry Workshop).

Después que la solución mixta obtenida se hubo calentado en una vasija de reacción para evaporar el agua a sequedad, se añadió a ella una solución de éster etílico del ácido cis-1-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-[(trifluorometil)sulfonilo]xí-ciclobutanocarboxílico en acetonitrilo. La solución obtenida se calentó de modo que no se evaporara el acetonitrilo, permitiendo con ello que transcurriera una reacción de sustitución nucleófila para obtener un compuesto marcado con flúor [¹⁸F].

Después de enfriar la vasija de reacción a aproximadamente 40°C, se añadió agua a la solución de reacción para dilución, y la mixtura se pasó a través de una columna de fase inversa para recoger el compuesto marcado con flúor [¹⁸F]. Esta columna se lavó con agua, y se sometió a vaporización súbita con un flujo de gas helio. A continuación, se cargó la columna con una solución de hidróxido de sodio, y se eluyó de la columna una solución alcalina, que se recogió en un vial. Esta operación se repitió dos veces. A continuación, se lavó la columna con agua, y el lavado se combinó luego con las soluciones alcalinas recogidas anteriormente.

A continuación, se añadió ácido clorhídrico a la solución recogida anteriormente, y la mixtura se calentó para efectuar una reacción de desprotección. La mixtura se pasó luego a través de una columna de retardo iónico, una columna de alúmina y una columna de fase inversa por este orden para realizar la purificación y obtener una solución stock de [¹⁸F]FACBC. La radiactividad y la cantidad de solución de la solución stock obtenida de [¹⁸F]FACBC se indicaron en la Tabla 1.

Tabla 1: Radiactividad utilizada en cada experimento, y radiactividad y cantidad de la solución stock de [¹⁸F]FACBC

	Radiactividad inicial [GBq]	Solución stock de [¹⁸ F] FACBC	
		Radiactividad* [GBq]	Cantidad de solución [ml]
Ejemplo 1	138	32,1	14,7
Ejemplo 2	155	38,3	14,8
Ejemplo 3	151	34,0	15,6
Ejemplo 4	152	30,3	15,2
Ejemplo 5	156	37,1	15,3
Ejemplo 6	158	40,6	15,6
Ejemplo 7	150	38,4	14,7
* Valor esperado 2 horas después de la iniciación de la producción			

5 A un vial de 16,5 ml, se añadió alicuotadamente una solución de ácido clorhídrico que contenía manitol en una concentración indicada en la Tabla 2, en una cantidad que se muestra en la Tabla 2, y ulteriormente, cada solución stock de [¹⁸F]FACBC que se muestra en la Tabla 1 anterior se vertió por completo y se mezcló en ella.

Tabla 2: Una solución de ácido clorhídrico que contenía manitol añadida en cada experimento y su cantidad de adición

	Solución de ácido clorhídrico que contiene manitol añadida		Cantidad de adición de solución [ml]	Concentración del ácido clorhídrico añadido [mmol/l]
	Concentración de manitol [mmol/l]	Concentración de ácido clorhídrico [mmol/l]		
Ejemplo 1	396,6	41,9	0,86	0,57
Ejemplo 2	662,2	101,9	0,49	0,67
Ejemplo 3	272,3	53,9	1,2	0,98
Ejemplo 4	276,9	53,4	1,2	1,1
Ejemplo 5	554,6	333,1	0,60	2,8
Ejemplo 6	550,1	338,5	0,59	2,5
Ejemplo 7	426,7	39,0	0,78	0,40
* La concentración de ácido clorhídrico añadido se indica como concentración que resultó después de la terminación del paso de dilución				

10 Se añadió a la solución obtenida en el paso anterior, una solución salina fisiológica que contenía manitol en una concentración indicada en la Tabla 3, en una cantidad que se muestra en la Tabla 3 para preparar una solución muestra. Entretanto, cada solución muestra se preparó de modo que tuviera una concentración de manitol de 10 milimoles/l.

Tabla 3: Contenido de manitol en una solución salina fisiológica que contenía manitol utilizada en el paso de dilución, cantidad de adición de la solución salina fisiológica, y cantidad de la solución después del paso de dilución

	Contenido de manitol [mmol/l]	Cantidad de adición de solución [ml]	Cantidad de la solución después del paso de dilución [ml]
Ejemplo 1	6,08	47,5	63,0
Ejemplo 2	7,11	59,9	75,2

Ejemplo 3	6,64	50,1	65,7
Ejemplo 4	5,82	43,2	58,4
Ejemplo 5	6,95	56,8	72,7
Ejemplo 6	7,44	63,8	80,0
Ejemplo 7	7,03	60,0	75,5

Para cada solución muestra, se midió el pH utilizando un medidor de pH (tipo: HM-30R, fabricado por DKK-TOA Corporation).

5 Los resultados se muestran en la Tabla 4. Como se muestra en la Tabla 4, las muestras (en los Ejemplos 1-7) de agente final que contenía 10 milimoles/l de manitol al que se añadió ácido clorhídrico en una cantidad correspondiente a 0,40-2,8 milimoles/l tenían un valor de pH de 2,8-5,9 que estaba dentro del intervalo de pH que tiene un efecto inhibitor de la radiólisis.

10 Los resultados anteriores han indicado que un agente final que tiene un pH con un efecto inhibitor de la radiólisis puede prepararse por adición de ácido clorhídrico en una cantidad correspondiente a 0,40-2,8 milimoles por l de un agente final que contiene 10 milimoles/l de manitol.

Tabla 4

	Concentración de ácido clorhídrico [mmol/l]	pH
Ejemplo 1	0,57	4,78
Ejemplo 2	0,67	3,93
Ejemplo 3	0,98	3,53
Ejemplo 4	1,1	3,51
Ejemplo 5	2,8	2,75
Ejemplo 6	2,5	2,77
Ejemplo 7	0,40	5,86

* La concentración de ácido clorhídrico añadido se indica como concentración que resultó después de la terminación del paso de dilución

Ejemplos 8-12, Ejemplo Comparativo 1

15 Se preparó una solución stock de [¹⁸F]FACBC de la misma manera que en el Ejemplo 1, y se dejó a la temperatura ambiente durante no menos de 72 horas a fin de atenuar la radiactividad.

Esta solución se dividió respectivamente en partes alícuotas en una cantidad de 1,0 ml (Ejemplos 8-9), 1,5 ml (Ejemplos 10-12) y 2,5 ml (Ejemplo Comparativo 1), y se añadió a ella una solución de ácido clorhídrico que contenía manitol en una concentración que se muestra en la Tabla 5, en la cantidad indicada en la Tabla 5, seguido por mezcladura.

20 Tabla 5: Una solución de ácido clorhídrico que contenía manitol añadida en cada experimento, y su cantidad de adición

	Solución de ácido clorhídrico que contiene manitol añadida		Cantidad de adición de solución [ml]	Concentración de ácido clorhídrico añadida [mmol/l]
	Concentración de manitol [mmol/l]	Concentración de ácido clorhídrico [mmol/l]		
Ejemplo 8	229,0	58,0	0,090	2,4
Ejemplo 9	269,2	54,2	0,077	1,9
Ejemplo 10	360,0	45,4	0,087	0,52

Ejemplo 11	381,0	43,4	0,082	0,47
Ejemplo 12	404,6	41,1	0,078	0,42
Ejemplo Comparativo 1	434,3	38,3	0,120	0,37
* La concentración de ácido clorhídrico añadida se indica como concentración que resultó después de la terminación del paso de dilución				

5 A la solución obtenida en el paso anterior, se añadió una solución salina fisiológica que contenía manitol en una concentración indicada en la Tabla 6, en una cantidad que se muestra en la Tabla 6 para preparar una solución muestra. Entretanto, cada solución muestra se preparó de modo que tuviera una concentración de manitol de 10 milimoles/l.

Tabla 6: Contenido de manitol en una solución salina fisiológica que contenía manitol utilizada en el paso de dilución, cantidad de adición de la solución salina fisiológica, y cantidad de la solución después del paso de dilución

	Contenido de manitol [mmol/l]	Cantidad de adición de solución [ml]	Cantidad de la solución después del paso de dilución [ml]
Ejemplo 8	0,00	1,1	2,17
Ejemplo 9	0,00	1,1	2,15
Ejemplo 10	7,33	6,0	7,55
Ejemplo 11	7,33	6,0	7,54
Ejemplo 12	7,33	6,0	7,54
Ejemplo Comparativo 1	7,30	10,0	12,56

10 Los resultados se muestran en la Tabla 7. Como se muestra en la Tabla 7. Como se representa en la Tabla 7, las muestras (en los Ejemplos 8-12) de agente final que contenía 10 milimoles/l de manitol al que se añadió ácido clorhídrico en una cantidad correspondiente a 0,42-2,4 milimoles/l tenían un valor de pH de 2,9-5,3, que estaba dentro del intervalo de pH que tiene efecto inhibidor de la radiólisis. Por el contrario, la muestra (en el Ejemplo Comparativo 1) de agente final que contenía 10 milimoles/l de manitol a la que se añadió ácido clorhídrico en una cantidad correspondiente a 0,37 milimoles/l tenía un valor de pH de 6,0, que estaba fuera del intervalo de pH que tiene un efecto inhibidor de la radiólisis.

Tabla 7:

	Concentración de ácido clorhídrico [mmol/l]	pH
Ejemplo 8	2.4	2,90
Ejemplo 9	1.9	3,09
Ejemplo 10	0.52	4,30
Ejemplo 11	0.47	4,72
Ejemplo 12	0.42	5,31
Ejemplo Comparativo 1	0.37	5,96
*La concentración de ácido clorhídrico añadido se indica como concentración que resultó después de la terminación del paso de dilución		

Ejemplos de Referencia 1-16, Ejemplos Comparativos 2-6: Relación entre pH y disminución de la pureza radioquímica

20 Se dejó pasar H₂¹⁸O que contenía ion fluoruro [¹⁸F] a través de una columna de intercambio aniónico para adsorber y recoger el ion fluoruro [¹⁸F] en la columna. A continuación, la columna se lavó con agua, y se obtuvo una solución mixta compuesta de ion fluoruro [¹⁸F], una solución de carbonato de potasio y un catalizador de transferencia de

gases, de acuerdo con un método ordinario (por ejemplo, un método descrito en las referencias (Radioisotopes, 50, (2001), p.205-227; Radioisotopes, 50, (2001), p.228-256; "Production and quality control of radioactive agents for PET - Handbook of synthesis and clinical use - (2ª edición)", editado por PET Chemistry Workshop).

5 Después que la solución mixta obtenida se calentó en una vasija de reacción para evaporar el agua a sequedad, se añadió a la misma una solución de éster etílico del ácido cis-1-(N-terc-butoxicarbonil)amino-3-[(trifluorometil)sulfonilo]xio]-ciclobutanocarboxílico en acetonitrilo. La solución obtenida se calentó con agitación de tal modo que no se evaporara el acetonitrilo, permitiendo con ello que transcurriera una reacción de sustitución nucleófila para obtener un compuesto marcado con flúor [^{18}F].

10 Después de enfriar la vasija de reacción a aproximadamente 40°C, se añadió agua para inyección a la solución de reacción para dilución, y la mixtura se pasó a través de una columna de fase inversa para recoger el compuesto marcado con flúor [^{18}F]. Esta columna se lavó, y se sometió a vaporización flash con un flujo de helio gaseoso. A continuación, la columna se cargó con una solución de hidróxido de sodio de 4 moles/l, y se cerró la salida de la columna. Después del transcurso de 3 minutos, se abrió la salida para eluir una solución alcalina de la columna y recogerla en un vial. Esta operación se repitió dos veces. La columna se lavó luego con agua, y el lavado se combinó con las soluciones alcalinas recogidas anteriormente.

15 A continuación, se añadió ácido clorhídrico a la solución recogida anterior, y la mixtura se calentó a aproximadamente 60°C para efectuar la reacción de desprotección. La mixtura se pasó luego a través de una columna de retardo iónico, una columna de alúmina y una columna de fase inversa por este orden a fin de realizar una purificación y obtener una solución stock de anti- ^{18}F -FACBC. Entretanto, se dispuso previamente una solución de ácido clorhídrico en una vasija que recibió la solución stock de anti- ^{18}F -FACBC, de tal modo que el pH de la solución stock de anti- ^{18}F -FACBC se ajustó a aproximadamente 3,5.

20 Se midió la radiactividad de la solución stock obtenida de anti- ^{18}F -FACBC, y la solución stock se diluyó luego con una solución salina fisiológica a fin de tener una concentración radiactiva de aproximadamente 510 MBq/ml en el momento en que se inició el experimento (hora 0 en la Tabla 9). Se dividieron alícuotamente 2,23 ml de esta solución en un vial de 5 ml de capacidad, y se añadió al mismo una cantidad predeterminada de una solución predeterminada indicada en la Tabla 8, para obtener una solución muestra. La concentración radiactiva de las soluciones muestra al final de la preparación era 653-686 MBq/ml.

Tabla 8: La solución añadida a cada solución muestra y el pH al final de la preparación

	Solución añadida (cantidad de adición)	pH al final de la preparación
Ejemplo de Referencia 1	500 mmol/l HCl (40 μl)	2,00
Ejemplo de Referencia 2	500 mmol/l HCl (40 μl), solución salina fisiológica (40 μl)	2,05
Ejemplo de Referencia 3	100 mmol/l HCl (50 μl)	2,66
Ejemplo de Referencia 4	solución salina fisiológica (80 μl)	3,41
Ejemplo de Referencia 5	solución salina fisiológica (50 μl)	3,46
Ejemplo de Referencia 6	11 mmol/l NaOH (70 μl), solución salina fisiológica (10 μl)	3,97
Ejemplo de Referencia 7	10 mmol/l NaOH (70 μl)	4,04
Ejemplo de Referencia 8	12 mmol/l NaOH (70 μl), solución salina fisiológica (10 μl)	4,55
Ejemplo de Referencia 9	11 mmol/l NaOH (70 μl)	4,58
Ejemplo de Referencia 10	12 mmol/l NaOH (70 μl)	4,88
Ejemplo de Referencia 11	17 mmol/l NaOH (60 μl), solución salina fisiológica (20 μl)	5,03
Ejemplo de Referencia 12	13 mmol/l NaOH (70 μl)	5,11
Ejemplo de Referencia 13	15 mmol/l NaOH (70 μl), solución salina fisiológica (10 μl)	5,46
Ejemplo de Referencia 14	14,3 mmol/l NaOH (60 μl)	5,54
Ejemplo de Referencia 15	17 mmol/l NaOH (70 μl), solución salina fisiológica (10 μl)	5,90
Ejemplo de Referencia 16	14 mmol/l NaOH (70 μl)	5,94
Ejemplo Comparativo 2	18,5 mmol/l NaOH (60 μl), solución salina fisiológica (20 μl)	6,28

Ejemplo Comparativo 3	14,1 mmol/l NaOH (70 µl)	6,31
Ejemplo Comparativo 4	16 mmol/l NaOH (80 µl), solución salina fisiológica (10 µl)	6,57
Ejemplo Comparativo 5	15 mmol/l NaOH (70 µl)	6,83
Ejemplo Comparativo 6	17 mmol/l NaOH (80 µl), solución salina fisiológica (0 µl)	7,70

5 La solución muestra se guardó en una cámara eléctrica termostática ajustada a 25°C, y se sometió luego a análisis TLC que se realizó en las condiciones siguientes en el momento de iniciación del experimento (hora 0) y 8,5 horas después de la iniciación del experimento. Los valores de pureza radioquímica se calcularon de acuerdo con la ecuación (1) siguiente. La medida de la pureza radioquímica se repitió tres 00veces para cada solución muestra.

Condiciones del análisis TLC:

10 Fase móvil: acetonitrilo/agua/ácido acético 100% = 4/1/1
 Placa TLC: Gel de Sílice 60 F₂₅₄ (marca comercial, espesor: 0,25 mm, fabricado por Merck & Co., Inc.)
 Longitud móvil: 10 cm
 Escáner TLC: Rita Star (fabricado por Raytest)
 Número de análisis: tres veces.

$$Pureza\ radioquímica\ (\%) = \frac{Radiactividad\ del\ pico\ [^{18}F]FACBC}{Radiactividad\ total\ en\ la\ placa\ TLC} \times 100 \quad (1)$$

Los resultados se muestran en Tabla 9 y Fig. 1.

15 Tabla 9: Cambios de pureza radioquímica y disminución de la pureza radioquímica de la solución anti-[¹⁸F]-FACBC para cada valor de pH

	pH	Pureza radioquímica (%)		Disminución* (%)
		0 hora	8,5 horas	8,5 horas
Ejemplo de Referencia 1	2,00	99,41	99,44	0,03
Ejemplo de Referencia 2	2,05	99,59	99,42	-0,17
Ejemplo de Referencia 3	2,66	99,38	99,33	-0,05
Ejemplo de Referencia 4	3,41	99,51	99,21	-0,30
Ejemplo de Referencia 5	3,46	99,39	99,26	-0,13
Ejemplo de Referencia 6	3,97	99,48	99,02	-0,46
Ejemplo de Referencia 7	4,04	99,38	99,11	-0,27
Ejemplo de Referencia 8	4,55	99,56	99,01	-0,55
Ejemplo de Referencia 9	4,58	99,35	98,98	-0,37
Ejemplo de Referencia 10	4,88	99,44	99,07	-0,37
Ejemplo de Referencia 11	5,03	99,46	98,89	-0,57
Ejemplo de Referencia 12	5,11	99,51	98,93	-0,58
Ejemplo de Referencia 13	5,46	99,52	99,06	-0,46
Ejemplo de Referencia 14	5,54	99,49	99,03	-0,46
Ejemplo de Referencia 15	5,90	99,51	98,86	-0,65
Ejemplo de Referencia 16	5,94	99,45	98,93	-0,52
Ejemplo Comparativo 2	6,28	99,53	98,81	-0,72
Ejemplo Comparativo 3	6,31	99,37	98,80	-0,57
Ejemplo Comparativo 4	6,57	99,43	98,67	-0,76

ES 2 421 886 T3

Ejemplo Comparativo 5	6,83	99,32	98,35	-0,97
Ejemplo Comparativo 6	7,70	99,37	97,31	-2,06
* Disminución (%) = (pureza radioquímica después de 8,5 horas) - (pureza radioquímica después de la hora 0)				

Haciendo referencia a la relación entre el pH y la disminución de la pureza radioquímica, se observó una disminución relativamente moderada de la pureza radioquímica con el aumento del pH desde 2,00 a 5,94. Se calculó la pendiente basada en aproximación lineal, y como resultado, la pendiente era -0,145 en el intervalo de pH de 2,00-4,88, y era -0,010 en el intervalo de pH de 5,03-5,94.

Por otra parte, cuando el valor de pH no era menor que 6,28, ocurrió una disminución brusca de la pureza radioquímica con el aumento de pH. Se calculó la pendiente basada en aproximación lineal, y como resultado, la misma era -1,000. Este valor era aproximadamente 6,7 veces el valor en el intervalo de pH de 2,00-4,88, y aproximadamente 100 veces el valor en el intervalo de pH de 5,03-5,94. Estos resultados han indicado que cuando el valor de pH no es menor que 6,28, ocurre una disminución drástica de la pureza radioquímica comparada con el intervalo de pH de 2,00-5,94.

Ejemplos de Referencia 17-28: La relación entre concentración de manitol y pureza radioquímica a valores de pH de 3,44 y 4,78

Se preparó una solución stock de anti-[¹⁸F]-FACBC a partir de H₃¹⁸O que contenía ion fluoruro [¹⁸F] de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1. A continuación, se añadieron a la solución stock preparada de anti-[¹⁸F]-FACBC una solución de ácido clorhídrico y una solución salina fisiológica a fin de preparar una concentración radiactiva de aproximadamente 500 MBq/ml y un valor de pH de aproximadamente 4,8 en el momento en que se inició el experimento (hora 0 en la Tabla 11). Se dividieron en partes alícuotas 2,23 ml de la solución obtenida en un vial de 5 ml de capacidad, y se añadió una solución de manitol o ácido clorhídrico a la concentración que se muestra en la Tabla 10 en una cantidad indicada en la Tabla 10 para obtener una solución muestra. La concentración radiactiva de la solución muestra al final de la preparación era 553-565 MBq/ml.

Tabla 10: Cantidad de adición de la solución de manitol en cada solución muestra

	pH	Solución añadida (cantidad de adición)	Concentración de manitol al final de la preparación (μmol/ml)
Ejemplo de Referencia 17	3,44	Manitol 0,83 mg/ml solución (50 μl) 40 mmol/l HCl (20 μl)	0,1
Ejemplo de Referencia 18	3,44		
Ejemplo de Referencia 19	3,44	Manitol 8,34 mg/ml solución (50 μl) 40 mmol/l HCl (20 μl)	1,0
Ejemplo de Referencia 20	3,44	Manitol 41,72 mg/ml solución (50 μl) 40 mmol/l HCl (20 μl)	5,0
Ejemplo de Referencia 21	3,44	Manitol 83,43 mg/ml solución (50 μl) 40 mmol/l HCl (20 μl)	10,0
Ejemplo de Referencia 22	3,44	Manitol 166,87 mg/ml solución (50 μl) 40 mmol/l HCl (20 μl)	20,0
Ejemplo de Referencia 23	4,78	Manitol 0,83 mg/ml solución (50 μl)	0,1
Ejemplo de Referencia 24	4,78	Manitol 4,17 mg/ml solución (50 μl)	0,5
Ejemplo de Referencia 25	4,78	Manitol 8,34 mg/ml solución (50 μl)	1,0
Ejemplo de Referencia 26	4,78	Manitol 41,72 mg/ml solución (50 μl)	5,0
Ejemplo de Referencia 27	4,78	Manitol 83,43 mg/ml solución (50 μl)	10,0

Ejemplo de Referencia 28	4,78	Manitol 166,87 mg/ml solución (50 µl)	20,0
--------------------------	------	--	------

La solución muestra se guardó en una cámara eléctrica termostática ajustada a 25°C, y se calculó el valor de la pureza radioquímica de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1 en el momento de la iniciación del experimento (hora 0) y 8,5 horas después de la iniciación del experimento. La medida de la pureza radioquímica se repitió 3 veces para cada solución muestra.

- 5 Los resultados se representan en la Tabla 11 y Fig. 2. En todos los Ejemplos de Referencia para los valores de pH de 3,44- y 4,78, la disminución de la pureza radioquímica se inhibía drásticamente con el aumento en la concentración de manitol, y el efecto de reducción se saturaba a una concentración de manitol no inferior a 5,0 µl/ml.

Asimismo, la disminución de la pureza radioquímica se inhibía más para ambas concentraciones de manitol al valor de pH de 3,44 que a 4,78.

- 10 A partir de los resultados anteriores, se confirmó que el valor de pH de la solución contribuye a la estabilidad radioquímica. Asimismo, se demostró que la radiólisis puede reducirse adicionalmente por adición de manitol.

Tabla 11: Cambios de pureza radioquímica y disminución de la pureza radioquímica de la solución anti-[¹⁸F]-FACBC en presencia de manitol

	pH	Concentración de manitol (µmol/ml)	Pureza radioquímica (%)		Disminución* (%)
			0 hora	8,5 horas	8,5 horas
Ejemplo de Referencia 17	3,44	0,1	99,38	99,10	-0,28
Ejemplo de Referencia 18	3,44	0,5	99,46	99,22	-0,24
Ejemplo de Referencia 19	3,44	1,0	99,39	99,25	-0,14
Ejemplo de Referencia 20	3,44	5,0	99,47	99,42	-0,05
Ejemplo de Referencia 21	3,44	10,0	99,42	99,33	-0,09
Ejemplo de Referencia 22	3,44	20,0	99,47	99,41	-0,06
Ejemplo de Referencia 23	4,78	0,1	99,39	98,93	-0,46
Ejemplo de Referencia 24	4,78	0,5	99,47	99,09	-0,38
Ejemplo de Referencia 25	4,78	1,0	99,38	99,14	-0,24
Ejemplo de Referencia 26	4,78	5,0	99,45	99,30	-0,15
Ejemplo de Referencia 27	4,78	10,0	99,41	99,26	-0,15
Ejemplo de Referencia 28	4,78	20,0	99,46	99,27	-0,19

* Disminución (%) = (pureza radioquímica después de 8,5 horas) - (pureza radioquímica después de la hora 0)

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Fis. 1 es un gráfico que muestra una relación entre el pH y la disminución de la pureza radioquímica.

Fig. 2 es un gráfico que muestra una relación entre la concentración de manitol y la disminución de la pureza radioquímica.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un agente radiactivo de representación de imágenes de diagnóstico, que comprende un paso de preparación de la solución que consiste en preparar una solución que contiene un compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo representado por la fórmula (1) siguiente:



(1)

5

y un paso de dilución que consiste en diluir la solución que contiene el compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo a fin de ajustar la concentración radiactiva del mismo,

10

que comprende adicionalmente un paso de adición de ácido que consiste en añadir un ácido a la solución que contiene el compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo, después del paso de preparación de la solución y antes del paso de dilución,

en donde el ácido se añade en el paso de adición de ácido en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la solución resultante del paso de dilución a 2,0-4,9 y en una cantidad correspondiente a 0,40-2,8 milimoles por 1L de la solución resultante del paso de dilución, y

15

en donde el paso de adición de ácido comprende no sólo añadir un ácido, sino también añadir un azúcar o azúcar-alcohol en una cantidad que satisface una concentración no menor que 0,5 milimoles/L en la solución resultante del paso de dilución, y/o, el paso de dilución comprende no sólo añadir un líquido para dilución, sino también añadir un azúcar o azúcar-alcohol en una cantidad que satisface una concentración no menor que 0,5 milimoles/L en la solución resultante del paso de dilución.

20

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paso de dilución comprende añadir agua, una solución salina fisiológica o una solución de Ringer a la solución que contiene el compuesto orgánico marcado con flúor radiactivo.

3. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el ácido añadido en el paso de adición de ácido se selecciona del grupo constituido por ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido gentísico y ácido oxálico.

25

4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el azúcar-alcohol añadido en el paso de adición de ácido o el paso de dilución es eritritol, xilitol, sorbitol o manitol.

FIG. 1: Relación entre pH y pureza radioquímica

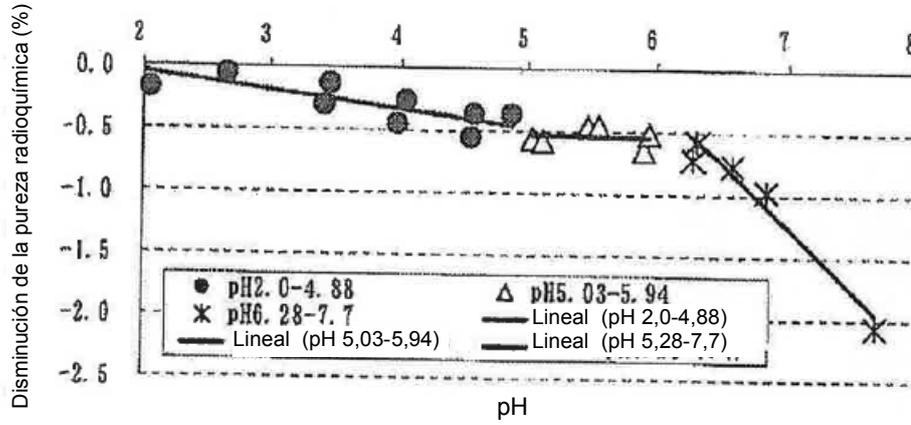


Figura 1

FIG. 2: Relación entre concentración de manitol y disminución de la pureza radioquímica

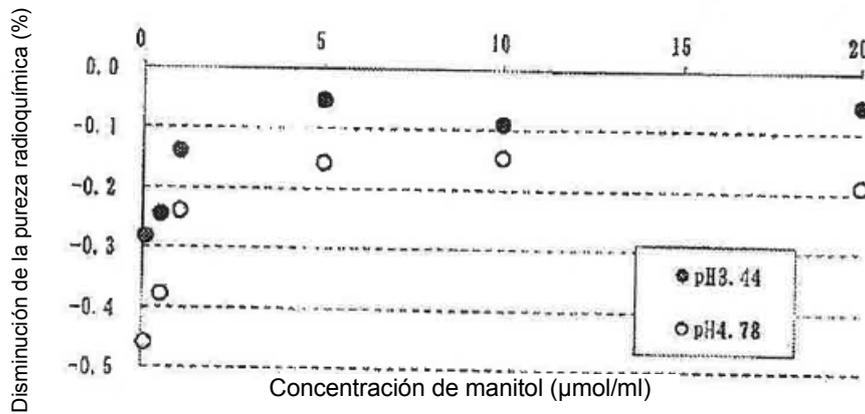


Figura 2)