

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 715**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 51/04** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2008 E 08803301 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2182988**

54 Título: **Composición radiofarmacéutica**

30 Prioridad:

**30.08.2007 US 968904 P**

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

**03.06.2014**

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)  
AMERSHAM PLACE LITTLE CHALFONT  
BUCKINGHAMSHIRE HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

**ROED, LINE y  
PETERSON, SARAH ELIZABETH**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 464 715 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

Composición radiofarmacéutica

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a una composición radiofarmacéutica que comprende un compuesto de unión a amiloides y a métodos para la preparación de la misma. La composición radiofarmacéutica tiene utilidad entre otros, en el diagnóstico de enfermedades en las que está implicado un depósito anormal de amiloides. La composición radiofarmacéutica puede ser útil como un agente de adquisición de imágenes *in vivo* para uso en la tomografía de emisión de positrones (PET) o en la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT).

**Descripción de la técnica relacionada**

10 Los excipientes comunes que forman parte de las composiciones farmacéuticas incluyen tampones, auxiliares de liofilización, auxiliares de estabilización, auxiliares de solubilización y bacteriostáticos. La inclusión de uno o más componentes opcionales en la formulación puede mejorar la estabilidad y la vida útil de los compuestos farmacéuticos, así como la facilidad de síntesis de los compuestos farmacéuticos por el usuario final que la realiza. Los auxiliares de solubilización utilizados típicamente en la preparación de composiciones farmacéuticas incluyen  
15 etanol, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, monooleato de sorbitán polioxietilenado, monooleato de sorbitán, polisorbatos, poli(oxietileno) copolímeros de bloque de poli(oxipropileno)-poli(oxietileno) (Pluronic) y lecitina.

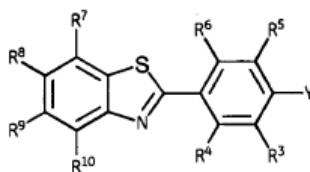
Una revisión de Powell et al proporciona una lista exhaustiva de excipientes utilizados en las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral [1998 PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 52(5) pp 238-311]. Hay casi 40 composiciones farmacéuticas listadas allí que comprenden polisorbato  
20 80, en concentraciones que varían de 0,0005 a 12 % p/v. Una composición radiofarmacéutica conocida que contiene un polisorbato es la solución de <sup>111</sup>In-oxiquinolina. La composición radiofarmacéutica contiene, entre otras cosas, 100 µg de polisorbato 80 por mililitro (equivalente a 0,01 % p/v) con el fin de hacer posible la disolución en agua y evitar la unión del complejo, cuando está en solución acuosa, a las superficies de vidrio y plástico (documento EP0017355).

25 Con el fin de que sean adecuadas para la administración intravenosa, las composiciones radiofarmacéuticas deben ser estériles, no pirogénicas, y deben estar disueltas en un vehículo biocompatible adecuado. Para obtener la composición radiofarmacéutica estéril, exenta de pirógenos, deseada, la preparación se puede hacer en condiciones asépticas de fabricación. Alternativamente, la preparación se puede hacer en condiciones no estériles, seguidas por la esterilización terminal utilizando p.ej. irradiación gamma; autoclavado; calor seco; filtración por membrana  
30 (llamada a veces filtración estéril); o tratamiento químico (p.ej. con óxido de etileno). La filtración estéril se puede llevar a cabo por medio de un kit de administración a través del cual se pasa la composición radiofarmacéutica. Dicho kit de administración debe ser estéril y comprende típicamente un filtro de 0,2 µm de poro, junto con un tubo de silicona que permite que la composición radiofarmacéutica pase a través del filtro y llegue a un receptáculo estéril  
35 y por lo tanto en la práctica se utilizan una variedad de tipos de filtro y de tubos en diferentes kits de administración.

Los radiofármacos se preparan típicamente por la reacción de un compuesto precursor no radiactivo con un marcador radiactivo adecuado, siendo radiomarcada solamente una mínima fracción del compuesto precursor para producir el compuesto radiofarmacéutico. Como consecuencia, la retención en las superficies de un kit de administración puede dar como resultado la pérdida de una proporción relativamente grande del radiofármaco hasta  
40 el punto de que la composición radiofarmacéutica resultante no sea adecuada para el uso. Las composiciones radiofarmacéuticas que comprenden compuestos derivados de tioflavina se sabe que son útiles en el diagnóstico de pacientes que tienen enfermedades caracterizadas por depósitos amiloides, como se describe en los documentos WO2002/16333 y WO2004/083195. Los autores de la presente invención han encontrado que, cuando composiciones radiofarmacéuticas conocidas que comprenden estos compuestos derivados de tioflavina, se pasan a  
45 través de los kits de administración, el compuesto radiofarmacéutico es fuertemente retenido en una variedad de diferentes filtros de 0,2 µm de poro y de diferentes tubos de silicona. Se ha buscado por lo tanto una solución con el fin de reducir la pérdida de los compuestos derivados de tioflavina en los componentes del kit de administración.

El documento EP 0017355 describe composiciones de <sup>111</sup>In-oxina que contienen tensioactivos no iónicos basados en ésteres de sorbitán polioxietilenado y ácidos grasos.

50 El documento WO 2007/064773 describe compuestos de benzotiazol marcados isotópicamente, de la fórmula (I) como agentes para adquisición de imágenes de las proteínas amiloides.



(I)

5 en donde Y es H, NO<sub>2</sub>, -NR'<sub>3</sub><sup>+</sup>, F, Cl, Br, I o -(CR'<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X; en donde X es F, Cl, Br o I; y n es 1-5; R' es H o un grupo alquilo inferior; R<sup>3</sup>-R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1-5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-OR<sup>11</sup>, CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-X, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-X, CN, -CO-R<sup>11</sup>, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CO-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -O-CO-R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COOR<sup>11</sup>, R<sub>ph</sub>, -CR<sup>11</sup>=CR<sup>11</sup>-R<sub>ph</sub> y -C(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>-R<sub>ph</sub>, en donde

X es F, Cl, Br o I; y

R<sub>ph</sub> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, alquilo C<sub>1-5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-OR<sup>11</sup>, CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-X, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-X, CN, -CO-R<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -CO-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, -O-CO-R<sup>11</sup>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, y COOR<sup>11</sup>, cada R<sup>11</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-5</sub>; y

10 Y o R<sup>3</sup>-R<sup>10</sup> comprenden al menos una marca detectable seleccionada del grupo que consiste en <sup>131</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>76</sup>Br, <sup>75</sup>Br, <sup>18</sup>F, <sup>19</sup>F, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C y <sup>3</sup>H.

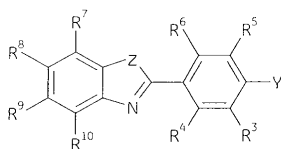
### Compendio de la invención

15 La presente invención se refiere a compuestos radiofarmacéuticos y en particular a una composición radiofarmacéutica que comprende un compuesto derivado de tioflavina con polisorbato como excipiente. La composición radiofarmacéutica de la invención resuelve los problemas encontrados con las composiciones de la técnica anterior que comprendían la misma clase de compuestos. La invención proporciona también un método para la preparación de la composición radiofarmacéutica de la invención así como usos particulares de la composición radiofarmacéutica.

### Descripción detallada de la invención

20 En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición radiofarmacéutica que comprende:

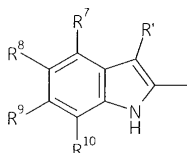
(i) un compuesto de la fórmula I:



(I)

en donde:

25 Z es S, NR', O, o C(R')<sub>2</sub> en donde cada R' es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>, de tal modo que la forma tautómera del anillo heterocíclico cuando Z es C(R')<sub>2</sub> es un indol:



Y es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OR' o SR', en donde R' es H o alquilo C<sub>1-6</sub>, o Y es -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

30 R<sup>1-10</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>4-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxialquino C<sub>2-6</sub>, tiol, tioalquilo C<sub>1-6</sub>, tioalqueno C<sub>2-6</sub>, tioalquino C<sub>2-6</sub>, tioalcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquino C<sub>2-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalqueno C<sub>2-6</sub>, aminoalquino C<sub>2-6</sub>, aminoalcoxi C<sub>1-6</sub>, ciano, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalqueno C<sub>2-6</sub>, cianoalquino C<sub>2-6</sub>, y cianoalcoxi C<sub>1-6</sub>; nitro, nitroalquilo C<sub>1-6</sub>, nitroalqueno C<sub>2-6</sub>, nitroalquino C<sub>2-6</sub>, y nitroalcoxi C<sub>1-6</sub>; y,

en donde al menos un átomo de dicho compuesto de la fórmula I es un isótopo radiactivo adecuado para adquisición de imágenes *in vivo*;

(ii) un vehículo biocompatible que es etanol acuoso al 5-10 % (v/v); y,

(iii) polisorbato al 0,05-5,0 % p/v;

5 a un pH de 4,0 a 10,5.

A menos que se especifique otra cosa, el término "alquilo" solo o en combinación, significa un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, lo más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos radicales incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo.

El término "alqueno" indica un grupo hidrocarbonado alifático insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene un doble enlace. Los ejemplos incluyen grupos tales como vinilo (etenilo), alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

15 El término "alquino" indica un grupo hidrocarbonado alifático insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene un triple enlace. Los ejemplos incluyen grupos tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

A menos que se especifique otra cosa, el término "alcoxi", solo o en combinación, significa un radical éter alquílico en donde el término alquilo es como se ha definido antes. Los ejemplos de radicales adecuados de éter alquílico incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi.

25 A menos que se especifique otra cosa, el término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un radical alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado en donde cada resto cíclico contiene preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono como miembros del anillo, más preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono como miembros del anillo, lo más preferiblemente de 4 a 6 átomos de carbono como miembros del anillo, y que puede ser opcionalmente un sistema de anillos benzo condensados que está opcionalmente sustituido como se define aquí con respecto a la definición de arilo. Los ejemplos de dichos radicales cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo.

30 El término "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH. Los términos "hidroxialquilo", "hidroxialqueno" e "hidroxialquino", como se usan en esta memoria, se refieren al menos a un grupo hidroxilo unido al resto molecular parental mediante un alquilo, alqueno, alquino, o alcoxi, respectivamente.

35 El término "halo" significa un sustituyente seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo. Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalquino", "haloalcoxi" como se usan en esta memoria, se refieren al menos a un grupo halo unido al resto molecular parental mediante un alquilo, alqueno, alquino, o alcoxi, respectivamente. Los sustituyentes halo preferidos son fluoro y yodo.

El término "tiol" significa un grupo -SH. Los términos "tioalquilo", "tioalqueno", "tioalquino", "tioalcoxi" como se usan en esta memoria, se refieren al menos a un grupo tiol unido al resto molecular parental mediante un alquilo, alqueno, alquino, o alcoxi, respectivamente.

40 El término "ciano" como se usa aquí se refiere a un grupo -CN. Los términos "cianoalquilo", "cianoalqueno", "cianoalquino", "cianoalcoxi" como se usan en esta memoria, se refieren al menos a un grupo ciano unido al resto molecular parental mediante un alquilo, alqueno, alquino, o alcoxi, respectivamente. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, 2-cianoetilo, y 3-cianopropilo.

45 El término "nitro" significa un grupo -NO<sub>2</sub>. Los términos "nitroalquilo", "nitroalqueno", "nitroalquino", "nitroalcoxi" como se usan en esta memoria, se refieren al menos a un grupo nitro unido al resto molecular parental mediante un alquilo, alqueno, alquino, o alcoxi, respectivamente.

El término "compuesto de la fórmula I" como se usa aquí, significa el compuesto libre o alternativamente una sal, profármaco (tal como un éster), o solvato del mismo, farmacéuticamente aceptable. Las sales, profármacos, y solvatos adecuados son como se describen en los documentos WO 2004/083195 y WO 02/16333.

Preferiblemente para la fórmula I:

50 Z es S, NR' o O; y,

Y es  $-NR^1R^2$ ; y,

$R^{1-10}$  se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , halo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , y haloalcoxi  $C_{1-6}$ .

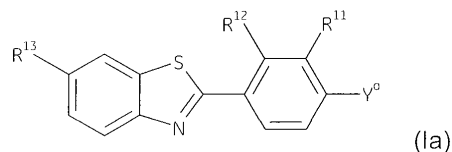
Lo más preferiblemente para la fórmula I:

5 Z es S;

Y es  $-NR^1R^2$ ; y,

$R^{1-10}$  se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-3}$ , halo, haloalquilo  $C_{1-3}$ , y haloalcoxi  $C_{1-3}$ .

En una realización particularmente preferida, dicho compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ia:



en donde:

$R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , nitro, amino, aminoalquilo  $C_{1-6}$ , halo o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

15  $R^{13}$  es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalqueno  $C_{1-6}$ ,  $-COOR^1$ ,  $-OCH_2OR^1$ , en donde  $R^1$  es como se define para la fórmula I; y,

$Y^a$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o halo, o es  $-NR^1R^2$  como se ha definido antes para la fórmula I.

Preferiblemente, para el compuesto de la fórmula Ia:

$R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o halo;

$R^{13}$  es hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o halo;

20  $Y^a$  es halo o  $-NR^1R^2$  como se ha definido antes para la fórmula I.

Lo más preferiblemente, para el compuesto de la fórmula Ia:

$R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o halo;

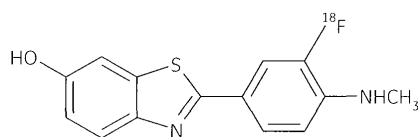
$R^{13}$  es hidroxilo o alcoxi  $C_{1-6}$ ;

$Y^a$  es  $-NR^1R^2$  en donde  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ .

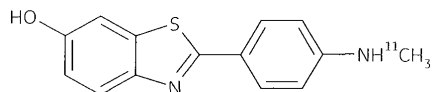
25 Un "isótopo radiactivo adecuado para adquisición de imágenes *in vivo*" es un isótopo radiactivo que se puede detectar externamente de una manera no invasiva después de la administración *in vivo*. Los ejemplos de dichos isótopos radiactivos incluyen halógenos radiactivos que emiten radiación gamma y no metales radiactivos que emiten positrones, particularmente los adecuados para adquisición de imágenes utilizando la tomografía de emisión de fotón único (SPECT) o la tomografía de emisión de positrones (PET). De modo adecuado, el isótopo radiactivo se  
30 selecciona de  $^{11}C$ ,  $^{123}I$ ,  $^{124}I$ ,  $^{125}I$ ,  $^{131}I$ ,  $^{75}Br$ ,  $^{76}Br$ ,  $^{77}Br$ , y  $^{18}F$ , lo más adecuadamente  $^{11}C$ ,  $^{123}I$ , y  $^{18}F$ .

En una realización especialmente preferida la composición radiofarmacéutica de la invención es un compuesto de la fórmula Ia en donde uno de  $R^{11}$  a  $R^{13}$  o  $Y^a$  es, o comprende, carbono radiactivo o un halógeno radiactivo. Preferiblemente, dicho carbono radiactivo es  $^{11}C$ , y dicho halógeno radiactivo se selecciona preferiblemente de  $^{123}I$ ,  $^{124}I$ ,  $^{125}I$ ,  $^{131}I$ ,  $^{75}Br$ ,  $^{76}Br$ ,  $^{77}Br$ ,  $^{17}F$ , y  $^{18}F$ . Lo más preferiblemente, dicho halógeno radiactivo es  $^{123}I$  o  $^{18}F$ . Cuando la  
35 fórmula Ia comprende un carbono radiactivo, éste es preferiblemente un átomo en  $Y^a$ , lo más preferiblemente cuando  $Y^a$  es  $-NR^1R^2$ . Cuando la fórmula Ia comprende un halógeno radiactivo, éste es preferiblemente uno de  $R^{11}$  o  $Y^a$ , o un átomo en  $Y^a$  cuando  $Y^a$  es  $-NR^1R^2$  siendo  $R^1$  hidrógeno y siendo  $R^2$  haloalquilo  $C_{1-6}$  o haloalqueno  $C_{2-6}$ .

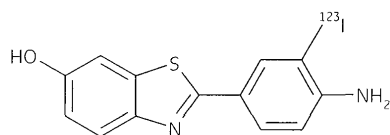
Ejemplos no limitantes de los compuestos de la fórmula Ia especialmente preferidos son los siguientes:



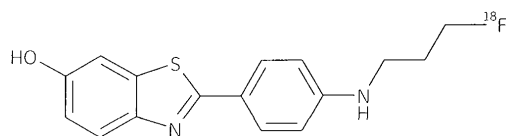
Compuesto 1



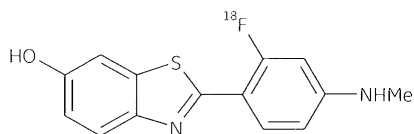
Compuesto 2



Compuesto 3

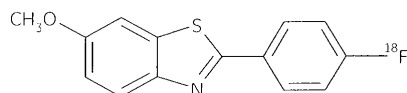


Compuesto 4



Compuesto 5

5



Compuesto 6

El "vehículo biocompatible" es un fluido, especialmente un líquido, en el que se suspende o se disuelve el compuesto radiofarmacéutico, dando como resultado una composición radiofarmacéutica que es fisiológicamente tolerable, esto es, que se puede administrar al cuerpo de un mamífero sin toxicidad o molestias excesivas. Son vehículos biocompatibles típicos, p.ej. agua para inyectables exenta de pirógenos, solución salina isotónica y solución acuosa de etanol. Para la composición radiofarmacéutica de la presente invención, un vehículo biocompatible adecuado es solución acuosa de etanol al 5-10 % (v/v). Preferiblemente, el vehículo biocompatible es una solución acuosa de etanol que comprende etanol al 6-8 % (v/v), lo más preferiblemente etanol al 6,5-7,5 % (v/v), siendo especialmente preferido al 7 % (v/v).

La composición radiofarmacéutica puede comprender opcionalmente además componentes adicionales tales como un agente para ajustar el pH, estabilizantes o antioxidantes farmacéuticamente aceptables (tales como ácido ascórbico, ácido genticónico o ácido para-aminobenzoico), un conservante antimicrobiano o un agente de carga.

El término "agente para ajustar el pH" significa un compuesto o mezcla de compuestos útil para asegurar que el pH de la composición radiofarmacéutica se mantiene dentro de los límites aceptables para la administración a un mamífero (aproximadamente pH de 4,0 a 10,5). Dichos agentes para ajustar el pH incluyen tampones farmacéuticamente aceptables, tales como tricina, fosfato o TRIS [esto es tris(hidroximetil)aminometano], y bases farmacéuticamente aceptables tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el pH se mantiene en el intervalo de 6,0 a 8,5, adecuadamente 6,0 a 8,0 y lo más preferiblemente en el intervalo de 5,8 a 7,2, siendo especialmente preferido un pH en el intervalo de 7,0 a 7,2. Un tampón preferido para las composiciones radiofarmacéuticas de la invención es el tampón de fosfato, preferiblemente 0,005-0,1 M, lo más preferiblemente 0,01 M-0,1 M, y en especial preferiblemente 0,01-0,05 M y muy especialmente preferiblemente 0,01-0,02 M.

Por el término "conservante antimicrobiano" se indica un agente que inhibe el crecimiento de micro-organismos potencialmente nocivos tales como bacterias, levaduras o mohos. El conservante antimicrobiano puede presentar también algunas propiedades bactericidas, dependiendo de la dosis. El papel principal del conservante o conservantes antimicrobianos de la presente invención es inhibir el crecimiento de cualquiera de dichos micro-organismos en la composición radiofarmacéutica. Los conservantes antimicrobianos adecuados incluyen: los parabenos, esto es metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno o butilparabeno o mezclas de los mismos; alcohol bencílico; fenol; cresol; cetrimida y tiomersal. Los conservantes antimicrobianos preferidos son los parabenos.

Por el término "agente de carga" se indica un agente farmacéuticamente aceptable para aumentar el volumen que puede facilitar el manejo del material durante la producción del producto. Los agentes de carga adecuados incluyen sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, y azúcares o alcoholes de azúcares solubles en agua tales como sacarosa, maltosa, manitol o trehalosa.

- 5 Como regla general para las composiciones radiofarmacéuticas, el objetivo es que tengan las cantidades más bajas posibles de excipientes que produzcan una composición farmacéuticamente eficaz así como fisiológicamente tolerable.

La composición radiofarmacéutica de la invención se proporciona de modo adecuado para uso en un envase provisto de un cierre hermético que sea adecuado para pinchar una o múltiples veces con una aguja hipodérmica (p.ej. un tapón de cierre hermético con septum sujeto por una cápsula rebordeada) a la vez que se mantiene la integridad estéril. Dichos envases pueden contener una o múltiples dosis para el paciente. Los envases de dosis típicos comprenden un vial de gran volumen (de modo adecuado 5 a 50 cm<sup>3</sup>, o por ejemplo 10 a 30 cm<sup>3</sup> de volumen) que contiene una o múltiples dosis para el paciente, del cual se pueden extraer una o varias dosis del paciente a jeringas de grado clínico a diferentes intervalos de tiempo durante el tiempo de vida viable de la preparación para adaptación a la situación clínica. Se diseñan jeringas precargadas para contener una única dosis del paciente, y son por lo tanto preferiblemente una jeringa de un solo uso u otra jeringa adecuada para uso clínico. La jeringa precargada se puede proporcionar con un protector de jeringa radiofarmacéutica para proteger al operador de las dosis radiactivas. Dichos protectores de jeringas radiofarmacéuticas son conocidos en la técnica y preferiblemente comprenden plomo o tungsteno. Típicamente, la composición radiofarmacéutica de la invención tiene una concentración radiactiva de 50 a 100 MBq/ml, adecuadamente 70 a 85 MBq/ml, más adecuadamente 80 MBq/ml. Una dosis única del paciente contendrá típicamente 50 a 400 MBq, más típicamente 80 a 370 MBq en el momento de la administración y tendrá un volumen de 1 a 10 ml, preferiblemente alrededor de 5 ml.

Un "polisorbato" es un éster de sorbitán polioxi-etileno. Una descripción exhaustiva de polisorbatos se puede encontrar en "Nonionic Surfactants", M. J. Schick, Ed. (Dekker, New York, 1967) pp 247-299. Los ejemplos de polisorbatos incluyen polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 y polisorbato 80, que están comercialmente disponibles con el nombre de fábrica Tween<sup>®</sup> como Tween 20, Tween 40, Tween 60 y Tween 80, respectivamente, de Sigma-Aldrich. El número que sigue a "polisorbato" se refiere al tipo de ácido graso asociado con la parte de sorbitán polioxi-etileno de la molécula. El monooleato se indica con 20, el monopalmitato se indica con 40, el monooleato con 60 y el monooleato con 80. La concentración de polisorbato es suficiente de modo adecuado para eliminar sustancialmente todas las uniones del compuesto de la fórmula I a una variedad de tipos de filtros. Preferiblemente, la pérdida de compuesto de la fórmula I en el filtro durante la administración está en el intervalo 0-10 %, lo más preferiblemente 0-5,0 %, en especial preferiblemente 0-1,0 %, y muy especialmente preferiblemente 0 %. En una realización preferida, el polisorbato de dicha formulación radiofarmacéutica se selecciona de polisorbato 20 o polisorbato 80, siendo particularmente preferido el polisorbato 80. Preferiblemente, la concentración de polisorbato presente en la formulación radiofarmacéutica está en el intervalo 0,25-2,5 % p/v, lo más preferiblemente entre 0,5 y 1,0 % p/v, y en especial preferiblemente 0,5 % p/v.

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o utilizando los materiales de partida descritos en los documentos WO2002/16333, WO2004/083195 y WO2007/020400, o por métodos convencionales de la química orgánica.

- 40 Los compuestos de la fórmula I que comprenden una marca radiactiva tal como carbono radiactivo o un halógeno radiactivo se pueden preparar convenientemente por reacción de un compuesto precursor con una fuente adecuada del carbono radiactivo o del halógeno radiactivo.

Un "compuesto precursor" comprende un derivado de un compuesto radiomarcado de la fórmula I, diseñado de modo que la reacción química con una forma química conveniente de la marca radiactiva tenga lugar específicamente en el sitio; que se pueda realizar en el número mínimo de etapas (idealmente una única etapa); y sin necesidad de una purificación significativa (idealmente sin purificación posterior), para dar el compuesto de la fórmula I radiomarcado deseado. Dichos compuestos precursores son sintéticos y se pueden obtener convenientemente con buena pureza química. El compuesto precursor puede comprender opcionalmente un grupo protector para ciertos grupos funcionales del compuesto precursor.

- 50 Por el término "grupo protector" se indica un grupo que inhibe o suprime reacciones químicas indeseables, pero que se diseña para ser suficientemente reactivo de modo que se pueda escindir del grupo funcional en cuestión en condiciones suficientemente suaves que no modifiquen el resto de la molécula. Después de la desprotección se obtiene el compuesto de la fórmula I radiomarcado deseado. Los grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica y se eligen adecuadamente, para los grupos amina: de Boc (donde Boc es t-butiloxycarbonilo), Fmoc (donde Fmoc es fluorenilmetoxycarbonilo), trifluoroacetilo, aliloxycarbonilo, Dde [esto es 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etilo] o Npys (esto es, 3-nitro-2-piridin-sulfenilo); y para los grupos carboxilo: de éster metílico, éster terc-butílico o éster bencilico. Para los grupos hidroxilo, los grupos protectores adecuados son: metilo, etilo o terc-butilo; alcoximetilo o alcoxietilo; bencilo; acetilo; benzoilo; tritilo (Trt) o trialquilsililo tal como

tetrabutildimetilsililo. Para los grupos tiol, los grupos protectores adecuados son: tritilo y 4-metoxibencilo. El uso de otros grupos protectores está descrito en 'Protective Groups in Organic Synthesis', Theodorora W. Greene and Peter G. M. Wuts, (Third Edition, John Wiley & Sons, 1999).

- 5 En la composición radiofarmacéutica de la invención son preferidos los compuestos de la fórmula I que se marcan con un halógeno radiactivo o un carbono radiactivo. Se describen ahora métodos para obtener compuestos de la fórmula I radioyodados, radiofluorados y radiocarbonilados a través de compuestos precursores adecuados.

#### Radioyodación

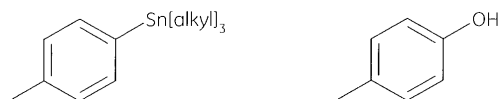
- 10 Cuando el compuesto de la fórmula I se marca con yodo radiactivo, los compuestos precursores adecuados son aquellos que comprenden un derivado que o bien sufre una yodación electrófila o nucleófila o bien sufre una condensación con un aldehído o cetona marcado. Son ejemplos de la primera categoría:

- (a) derivados organometálicos tales como un trialquilestannano (p.ej. trimetilestannilo o tributilestannilo), o un trialquilsilano (p.ej. trimetilsililo) o un compuesto de organoboro (p.ej. ésteres boronato u organotrifluoroboratos);
- 15 (b) un bromuro de alquilo no radiactivo para intercambio con halógeno o tosilato, mesilato o triflato de alquilo para la yodación nucleófila;
- (c) anillos aromáticos activados para la yodación electrófila (p.ej. fenoles, fenilaminas) y anillos aromáticos activados para la yodación nucleófila (p.ej. sal de aril-yodonio aril-diazonio, sales de aril-trialquilamonio o derivados de nitroarilo).

- 20 El compuesto precursor para radioyodación comprende preferiblemente: un átomo de halógeno no radiactivo tal como un yoduro o bromuro de arilo (para permitir el intercambio de yodo radiactivo); un anillo arílico activado (p.ej. un fenol o fenilamina); un sustituyente organometálico (p.ej. trialquilestaño, trialquilsililo o compuesto de organoboro); o un sustituyente orgánico tal como triazenos o un grupo saliente apropiado para sustitución nucleófila tal como una sal de yodonio. Preferiblemente para la radioyodación, el compuesto precursor comprende un anillo arílico activado o un sustituyente organometálico, siendo dicho sustituyente organometálico muy preferiblemente trialquilestaño.

- 25 Compuestos precursores y métodos de introducción de yodo radiactivo en moléculas orgánicas están descritos por Bolton [J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528 (2002)]. Compuestos adecuados de organoboro éster boronato y su preparación están descritos por Kabalaka et al [Nucl. Med. Biol., 29, 841-843 (2002) y 30, 369-373(2003)]. Organotrifluoroboratos adecuados y su preparación están descritos por Kabalaka et al [Nucl. Med. Biol., 31, 935-938 (2004)].

- 30 Se dan a continuación ejemplos de grupos arílicos a los que se puede unir yodo radiactivo:



- 35 en donde alquilo es en este caso preferiblemente metilo o butilo. Estos grupos contienen sustituyentes que permiten la fácil sustitución con yodo radiactivo sobre el anillo aromático. Sustituyentes alternativos que contienen yodo radiactivo se pueden sintetizar por yodación directa a través de intercambio de halógeno radiactivo, p.ej.



- 40 El átomo de yodo radiactivo se une preferiblemente mediante un enlace covalente directo a un anillo aromático tal como un anillo de benceno, o un grupo vinilo puesto que se sabe que los átomos de yodo unidos a sistemas alifáticos saturados son propensos al metabolismo *in vivo* y por lo tanto a la pérdida de yodo radiactivo.
- La fuente del yodo radiactivo se elige de ion yoduro o de ion yodonio ( $I^+$ ). Lo más preferiblemente, la forma química es ion yoduro, que se convierte típicamente en una especie electrófila por un oxidante durante la radiosíntesis.

En los documentos WO2002/16333 y WO2004/083195 se proporcionan más detalles con respecto a ciertos métodos de radioyodación de los compuestos de la fórmula I.

#### Radiofluoración



Cuando el compuesto de la fórmula I se marca con un isótopo radiactivo de flúor, el átomo de flúor radiactivo puede formar parte de un grupo fluoroalquilo o fluoroalcoxi, puesto que los fluoruros de alquilo son resistentes al metabolismo *in vivo*. La fluoroalquilación se puede llevar a cabo por la reacción de un compuesto precursor que contiene un grupo reactivo tal como fenol, tiol y amida con un grupo fluoroalquilo.

- 5 Alternativamente, el átomo de flúor radiactivo se puede unir por medio de un enlace covalente directo a un anillo aromático tal como un anillo bencénico. Para tales sistemas arílicos, el desplazamiento nucleófilo de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro desde una sal de aril-diazonio, desde el compuesto de aril-nitro o desde una sal de aril-amonio cuaternario son rutas adecuadas hasta los derivados de aril- $^{18}\text{F}$ .

- 10 La radiofluoración se puede llevar a cabo por medio del marcado directo utilizando la reacción de  $^{18}\text{F}$ -fluoruro con un grupo químico adecuado del compuesto precursor que tiene un grupo saliente apropiado tal como un bromuro de alquilo, mesilato de alquilo o tosilato de alquilo.

Como el período de semidesintegración de  $^{18}\text{F}$  es solamente de 109,8 minutos, es importante que los restos intermedios de  $^{18}\text{F}$  tengan una alta actividad específica y, en consecuencia, se producen utilizando un procedimiento de reacción que sea tan rápido como sea posible.

- 15 En los documentos WO2002/16333, WO2004/083195 y WO2007/020400 se proporcionan más detalles con respecto a ciertos métodos de radiofluoración de los compuestos de la fórmula I.

Detalles adicionales de rutas sintéticas para los derivados marcados con  $^{18}\text{F}$  están descritos por Bolton, J. Lab. Comp. Radiopharm., 45, 485-528 (2002).

#### Radiocarbonilación

- 20 Cuando el compuesto de la fórmula I se marca con  $^{11}\text{C}$ , un método para el marcaje es hacer reaccionar un compuesto precursor que es la versión desmetilada de un compuesto metilado de la fórmula I con yoduro de [ $^{11}\text{C}$ ]metilo. Es posible también incorporar  $^{11}\text{C}$  haciendo reaccionar un reactivo de Grignard de la cadena hidrocarbonada particular del compuesto marcado deseado de la fórmula I con [ $^{11}\text{C}$ ]CO<sub>2</sub>. Se puede introducir también  $^{11}\text{C}$  como un grupo metilo sobre un anillo aromático, en cuyo caso el compuesto precursor incluiría un grupo trialquilestaño o un grupo B(OH)<sub>2</sub>.

Como el período de semidesintegración de  $^{11}\text{C}$  es solamente de 20,4 minutos, es importante que los restos intermedios de  $^{11}\text{C}$  tengan una alta actividad específica y, en consecuencia, se producen utilizando un procedimiento de reacción que sea tan rápido como sea posible.

- 30 En los documentos WO2002/16333 y WO2004/083195 se proporcionan más detalles con respecto a ciertos métodos de radiocarbonilación de los compuestos de la fórmula I.

Una revisión rigurosa de dichas técnicas de marcaje con  $^{11}\text{C}$  se puede encontrar en Antoni et al "Aspects on the Synthesis of  $^{11}\text{C}$ -Labelled Compounds" en Handbook of Radiopharmaceuticals, Ed. M. J. Welch and CS. Redvanly (2003, John Wiley and Sons).

- 35 Cuando se marca radiactivamente un compuesto de la fórmula I, se puede proporcionar convenientemente el compuesto precursor como parte de un kit, por ejemplo para uso en radiofarmacia. Dicho kit puede contener un cartucho que se puede introducir en un sintetizador automático adaptado adecuadamente. El cartucho puede contener, aparte del precursor, una columna para separar cualquier ion radiactivo no deseado, y un recipiente apropiado conectado de forma que permita que la mezcla de reacción se evapore y que permita que el producto sea formulado según se requiera. Los reactivos y disolventes y otros consumibles requeridos para la síntesis pueden ser incluidos también junto con un disco compacto que contiene el software que permite que el sintetizador sea operado de una forma que cumpla los requerimientos de los usuarios en cuanto a la concentración radiactiva, volúmenes, tiempo de administración, etc. De modo conveniente, todos los componentes de los kits son de un solo uso para minimizar la posibilidad de contaminación entre administraciones y pueden ser estériles y de calidad asegurada.

- 45 Después de la síntesis, el compuesto de la fórmula I puede requerir purificación que se puede llevar a cabo utilizando métodos convencionales, por ejemplo utilizando cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), cromatografía de intercambio iónico, y/o pasando a través de un cartucho de intercambio de disolventes.

- 50 La cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) es un método utilizado comúnmente en la preparación de radiofármacos y se puede utilizar para eliminar las impurezas químicas presentes en la mezcla de reacción cruda después de la síntesis del compuesto de la fórmula I. Para cualquier compuesto particular, el método de HPLC necesita ser optimizado. Se puede utilizar una columna de fase normal o de fase inversa con uno de una variedad de disolventes orgánicos, p.ej. metanol, acetonitrilo, etanol, 2-propanol a pH neutro, ácido o básico. Preferiblemente se utiliza una columna de fase inversa con condiciones de pH neutro para conseguir la separación más favorable de un compuesto de la fórmula I.

La purificación utilizando un cartucho de intercambio de disolventes incluye la carga del compuesto de la fórmula I sobre la columna seguida por la elución de la columna con un disolvente adecuado, para los compuestos de la fórmula I, los disolventes preferidos son etanol y etanol acuoso. Los cartuchos adecuados de intercambio de disolventes incluyen cartuchos SEP-Pak™ (Waters), tales como C8, C18 o C30.

5 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método para la preparación de la composición radiofarmacéutica de la invención que comprende las siguientes etapas:

(i) mezclar un compuesto de la fórmula I, un vehículo biocompatible, y polisorbato al 0,05-5,0 % p/v;

(ii) si fuera necesario, ajustar el pH de la mezcla resultante para que sea de 4,0 a 10,5.

10 Después de la etapa (ii), se puede esterilizar la composición. Se puede realizar la esterilización por los métodos convencionales de la técnica, por ejemplo irradiación gamma; autoclavado; calor seco; filtración por membrana (llamada a veces filtración estéril); o tratamiento químico (p.ej. con óxido de etileno). La filtración estéril se puede llevar a cabo por medio de un kit de administración a través del cual se pasa la composición radiofarmacéutica. Dicho kit de administración debe ser estéril y comprende típicamente un filtro de 0,2 µm de poro, junto con una tubería de silicona que permite que la composición radiofarmacéutica pase a través del filtro y llegue a un  
15 receptáculo estéril adecuado tal como un vial o una jeringa.

Por consiguiente, se proporciona además un método para la preparación de la composición radiofarmacéutica de la invención como se ha descrito antes, que comprende además la etapa:

(iii) esterilización de la composición que resulta de la etapa (ii), preferiblemente por filtración estéril.

20 La etapa (i) se puede realizar de forma conveniente cargando el compuesto de la fórmula I sobre un cartucho de intercambio de disolventes como se ha descrito antes, y eluyendo después con un disolvente o mezcla de disolventes comprendidos en el vehículo biocompatible (por ejemplo, agua y etanol). El eluato se puede recoger en un recipiente de recogida tal como a vial, precargado con el polisorbato y todos los otros excipientes tales como un agente de carga (por ejemplo, cloruro de sodio) y un agente para ajustar el pH (por ejemplo un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como tampón fosfato). En una realización preferida, el recipiente de recogida se  
25 precarga como se ha descrito y después se conserva a temperatura reducida de -30 °C a -10 °C, de forma adecuada de -25 °C a -15 °C, más adecuadamente a -20 °C y después se lleva a temperatura ambiente poco antes de su uso. Se ha encontrado que conservando de este modo el polisorbato, se aumenta su periodo de semidesintegración y hace posible la producción de una composición radiofarmacéutica que tiene una concentración radiactiva más alta (RAC).

30 En la etapa (i), el compuesto de la fórmula I, el vehículo biocompatible y el polisorbato y las realizaciones preferidas de los mismos son cada uno como se han definido antes. Como se ha descrito antes, un vehículo biocompatible preferido es etanol acuoso.

35 La etapa (ii) del método de preparación se puede realizar durante la etapa (i) o después de ella. Por ejemplo, como se ha descrito antes, un agente de ajuste del pH puede estar en el recipiente de recogida precargado durante la etapa (i) o se puede añadir al mismo durante o después de realizar la etapa (i).

En una realización preferida del método de preparación, una o más etapas son automáticas, como se ha descrito antes.

Los ejemplos 1 a 4 demuestran las ventajas de las composiciones y métodos de la invención para reducir la retención del Compuesto 1 en una variedad de componentes del kit de administración durante la filtración estéril.

40 Todavía en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a la composición radiofarmacéutica de la invención para uso en la determinación de la presencia, localización y/o cantidad de uno o más depósitos amiloides en un órgano o zona del cuerpo de un sujeto. Preferiblemente, los depósitos amiloides son depósitos de amiloide β, y el órgano o zona del cuerpo del sujeto es el cerebro. La composición radiofarmacéutica de la invención es para la adquisición de imágenes *in vivo* de uno o más depósitos amiloides en un sujeto sospechoso de tener una  
45 enfermedad amiloide. Una "enfermedad amiloide" es un trastorno o afección caracterizada por depósitos amiloides, tal como la enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Alzheimer familiar, síndrome de Down, amiloidosis, diabetes mellitus tipo II, y homocigotos para el alelo E4 de apolipoproteína. El método de la invención es preferiblemente para la adquisición de imágenes *in vivo* de la enfermedad de Alzheimer. El término "adquisición de imágenes *in vivo*" se refiere a cualquier método que permita la detección de un compuesto de la fórmula I después  
50 de la administración de la composición radiofarmacéutica de la invención a un sujeto. Los métodos preferidos de adquisición de imágenes *in vivo* son la tomografía de emisión de positrones (PET) y la tomografía de emisión de fotón único (SPECT), siendo especialmente preferida la PET. Un "sujeto" es un mamífero, preferiblemente un ser humano. En una realización alternativa, el método de la invención se puede llevar a cabo en dos o más puntos de

tiempo definidos, como un medio para monitorizar el progreso o remisión de una enfermedad amiloide, típicamente en respuesta a un tratamiento específico de la enfermedad amiloide.

Por consiguiente, se describe un método para la determinación de la presencia, localización, y/o cantidad de uno o más depósitos amiloides en un órgano o zona del cuerpo de un sujeto, que comprende las etapas:

- 5 (i) administración a un sujeto de una cantidad detectable de la composición radiofarmacéutica de la invención;
- (ii) permitir que el compuesto de la fórmula I se una a todos los depósitos amiloides de dicho sujeto; y,
- (iii) determinación mediante adquisición de imágenes *in vivo* de la presencia, localización y/o cantidad de uno o más depósitos amiloides en dicho sujeto.

10 Se puede entender también que las etapas (ii) y (iii) son un uso independiente de la composición radiofarmacéutica de la invención para la determinación de la presencia, localización, y/o cantidad de uno o más depósitos amiloides en un sujeto al que se ha pre-administrado dicha composición radiofarmacéutica.

Una "cantidad detectable" significa que la cantidad de la composición radiofarmacéutica administrada es suficiente para hacer posible la detección de la unión del compuesto de la fórmula I al amiloide en un sujeto. Las actividades inyectadas son típicamente 50 a 400 MBq, más típicamente 80 a 370 MBq y tendrán un volumen de 1 a 10 ml, preferiblemente alrededor de 5 ml.

Este aspecto de la invención engloba también el uso de un compuesto de la fórmula I en la fabricación de la composición radiofarmacéutica de la invención para uso en la determinación de la presencia, localización y/o cantidad de uno o más depósitos amiloides en un órgano o zona del cuerpo de un sujeto.

## 20 Breve descripción de los ejemplos

El ejemplo 1 describe experimentos realizados para comparar las formulaciones de [<sup>19</sup>F]Compuesto 1 que tienen PEG 400, propilenglicol o polisorbato 20.

El ejemplo 2 describe experimentos realizados para comparar las formulaciones de [<sup>19</sup>F]Compuesto 1 que tienen polisorbato 20 o polisorbato 80.

25 El ejemplo 3 describe experimentos realizados para comparar la adhesión de las formulaciones de [<sup>19</sup>F]Compuesto 1 que tienen polisorbato 80 sobre dos tipos de filtro diferentes.

El ejemplo 4 describe experimentos realizados para comparar la adhesión de las formulaciones de [<sup>19</sup>F]Compuesto 1 que tienen polisorbato 80 sobre tres tipos de tubo de silicona diferentes.

30 El ejemplo 5 describe la síntesis automática de [<sup>18</sup>F]Compuesto 1 y su formulación en una composición de la invención.

## Ejemplos

Ejemplo 1: Administración estéril de formulaciones del Compuesto 1 con PEG 400 y propilenglicol

35 Se prepararon soluciones que contienen etanol al 7 % v/v en tampón de fosfato de sodio 0,01 M a pH 7,4, 75 µg de Compuesto 1 y o bien (i) propilenglicol (PG) al 12 % v/v o bien (ii) polietilenglicol 400 (PEG 400) al 10 % v/v. Se evaluó el porcentaje de pérdida de Compuesto 1 en los diferentes componentes de un kit de administración, por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) en los siguientes experimentos:

Muestra	Composición de la muestra		Tratamiento	Tiempo de tratamiento	Volumen tratado (ml)	Pérdida en %
	PG (% v/v)	PEG 400 (% v/v)				
1	12	0	Jeringa	1 min 4 s	9,5	0
2	12	0	Tubo de silicona	2 min 23 s	~ 1-1,5	30
3	12	0	Tubo duro	5 min 2 s	~ 2-2,5	3
4	12	0	Filtro	10 s	9,5	87

## ES 2 464 715 T3

Muestra	Composición de la muestra		Tratamiento	Tiempo de tratamiento	Volumen tratado (ml)	Pérdida en %
5	0	10	Jeringa	1 min 1 s	9,5	1
6	0	10	Tubo de silicona	2 min 2 s	~ 1-1,5	8
7	0	10	Tubo duro	5 min 4 s	~ 2-2,5	4
8	0	10	Filtro	11 s	9,5	51

5 Para ambos excipientes la cantidad perdida en la jeringa y en el tubo duro fue pequeña. La mayor pérdida se observó en el filtro y para el propilenglicol también en el tubo de silicona. Estos resultados demuestran que incluso en presencia de PG al 12 % o de PEG 400 al 10 %, se observó una pérdida significativa de Compuesto 1 en las superficies del kit de administración, muy especialmente en el filtro.

Ejemplo 2: Comparación de la filtración estéril de las composiciones de Compuesto 1 con polisorbato 20 y polisorbato 80

10 Se prepararon soluciones que contienen etanol al 7 % v/v en tampón de fosfato de sodio 0,01 M a pH 7,4, 75 µg de Compuesto 1 y se seleccionaron cantidades en % v/v de polisorbato 20 y polisorbato 80. Se realizaron 4 experimentos de filtración como sigue:

Experimento	Polisorbato 20, % v/v	Polisorbato 80, % v/v
1	0,1	0
2	5,0	0
3	0	0,1
4	0	5,0

Se extrajo cada solución con una jeringa de 10 ml, siendo el volumen de vaciado de aproximadamente 9,5 ml. El volumen en la jeringa se redujo a 9 ml; el resto se usó como muestra para análisis antes de la filtración (referencia sin tratar).

15 Se realizó la filtración a través de un filtro Pall S-200 DLL 25 Repel™ Stripe, con 25 mm de diámetro, "membrana Supor® de poliétersulfona hidrófila y membrana Repel de banda hidrófoba", 0,20 µm de poro y 2,80 cm" (filtro Pall). Se pasó a presión 1 ml de solución a través del filtro por fracción. De la primera fracción de 1 ml solamente pasaron aproximadamente 0,4 ml (volumen muerto aproximadamente 0,6 ml). Las fracciones restantes fueron de 1 ml aparte de la última fracción que fue de aproximadamente 1,9 ml, mientras que también se pasó aire a presión para recoger el volumen total de la solución. Se midió el volumen de las fracciones mediante el uso de una pipeta automática.

20

Las soluciones en Tween produjeron ligera espuma, de modo que las soluciones se tuvieron que pasar a presión cuidadosamente a través del filtro (el tiempo medio para filtrar 9 ml fue de aproximadamente 1 min y 20 s).

La recuperación después de la filtración fue como sigue:

Fracción	Polisorbato 20		Polisorbato 80	
	0,1 %	5,0 %	0,1 %	5,0 %
1	6	99	0	98
2	86	89	59	102
3	88	105	97	101
4	98	103	101	101

## ES 2 464 715 T3

Fracción	Polisorbato 20		Polisorbato 80	
5	99	104	102	102
6	100	104	99	101
7	97	104	101	103
8	97	103	105	102
9	102	105	105	101

5 La recuperación total después de filtración fue del 92 % para polisorbato 20 y 80 al 0,1 %, y del 100 % para polisorbato 20 y 80 al 5,0 %. Estos resultados demuestran que incluso a concentraciones bajas, la presencia de polisorbato 20 o de polisorbato 80 en una formulación de Compuesto I dio como resultado una significativa reducción en la pérdida de Compuesto I en el filtro.

Ejemplo 3: Comparación de la filtración estéril de las composiciones de Compuesto 1 con diferentes tipos de filtro

10 Se prepararon soluciones que contienen etanol al 7 % v/v en tampón de fosfato de sodio 10 mM a pH 7,4, 75 µg de Compuesto 1 y se seleccionaron cantidades de polisorbato 80 en % v/v. Se realizaron 10 experimentos de filtración utilizando el filtro Pall así como una unidad filtrante Millipore Millex® GV 33 mm de 0,22 µm con membrana Durapore® (filtro Millex), y diferentes cantidades de polisorbato 80 en % v/v, como sigue:

Experimento	Filtro	Polisorbato 80 (% v/v)
1	Pall	0,03
2	Pall	0,1
3	Pall	0,3
4	Pall	1,0
5	Pall	5,0
6	Millex	0,03
7	Millex	0,1
8	Millex	0,3
9	Millex	1,0
10	Millex	5,0

Se extrajo cada solución con una jeringa de 10 ml, siendo el volumen de vaciado de aproximadamente 9,5 ml. El volumen en la jeringa se redujo a 9 ml; el resto se usó como muestra para análisis antes de la filtración (referencia sin tratar).

15 Cada solución se pasó a presión a través del filtro indicado antes de una vez, tardando aproximadamente 16 segundos. El % de recuperación después de la filtración calculado en base a la zona del Compuesto 1 fue como sigue:

Polisorbato 80, % v/v	Pall	Millex
0,03	72	101
0,1	92	100
0,3	95	101
1,0	95	104

## ES 2 464 715 T3

Polisorbato 80, % v/v	Pall	Millex
5,0	100	101

Estos resultados demuestran claramente que la presencia de polisorbato 80 a concentraciones de al menos 0,3 % v/v es suficiente para reducir la pérdida de Compuesto 1 incluso en los filtros en los que se había observado previamente una pérdida pronunciada.

### 5 Ejemplo 4: Comparación de la adsorción de Compuesto 1 en diferentes tubos de silicona

Se prepararon soluciones que contienen etanol al 7 % v/v en tampón de fosfato de sodio 10 mM a pH 7,4, 75 µg de Compuesto 1 y se seleccionaron cantidades de polisorbato 80 en % v/v. Se analizaron diferentes tipos de tubos de silicona como sigue:

Experimento	Tubo de silicona	Polisorbato 80, % v/v
1	0,8 x 4,0 curada con Pt*	0
2	1,6 x 4,8 curada con Pt**	0
3	1,6 x 4,8 curada con peróxido***	0
4	0,8 x 4,0 curada con Pt*	1
5	1,6 x 4,8 curada con Pt**	1
6	1,6 x 4,8 curada con peróxido***	1
7	0,8 x 4,0 curada con Pt*	5
8	1,6 x 4,8 curada con Pt**	5
9	1,6 x 4,8 curada con peróxido***	5

\*Tubo de silicona AdvantaPure® curada con platino 0,8 mm de diámetro interno

\*\*Tubo de silicona AdvantaPure curada con platino 1,6 mm de diámetro interno

\*\*\*Tubo de silicona Mediline (Angleur, Bélgica) curada con peróxido 1,6 mm de diámetro interno

### 10 Se calculó el porcentaje de pérdida del Compuesto 1 sobre el tubo en cada experimento. Se analizó el flúor antes y después del pase a través del tubo, y los resultados fueron como sigue

Experimento	Tiempo de tratamiento	Volumen tratado (µl)	% de pérdida de Compuesto 1
1	2 min 0 s	350	63
2	2 min 7 s	1400	41
3	2 min 6 s	1400	45
4	2 min 3 s	350	0
5	2 min 10 s	1400	1
6	2 min 4 s	1400	0
7	2 min 2 s	350	0
8	2 min 4 s	1400	1

Experimento	Tiempo de tratamiento	Volumen tratado (µl)	% de pérdida de Compuesto 1
9	2 min 1 s	1400	1

Estos resultados demuestran que la pérdida significativa de Compuesto 1 para cada tipo de tubo se redujo o incluso se eliminó con la inclusión al menos de polisorbato al 1,0 % v/v en la formulación

Ejemplo 5: Síntesis automática de 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilamino)fenil]-6-hidroxi-benzotiazol (Compuesto 1)

5 Una vía de fluidos de un solo uso para una unidad de un sintetizador automático FASTlab™ (GE Healthcare) se cargó con los siguientes reactivos y se montó sobre la plataforma FASTlab:

I. Bicarbonato de tetrabutilamonio 150 mM en acetonitrilo:agua 80:20 (0,8 ml)

II. Solución final del intermedio: 2-[3-nitro-4(metilformilamino)fenil]-6-etoximetoxi-benzotiazol 75 mM en dimetilsulfóxido (1,37 ml)

10 III. Ácido clorhídrico 4 M (4 ml)

IV. Etanol (2 x 4 ml)

V. Agua (100 ml)

En adición, se colocó de modo adyacente a la plataforma FASTlab un vial de recogida del producto conteniendo los siguientes excipientes:

15 polisorbato 80 al 0,67 % (p/v), cloruro de sodio al 1,21 % (p/v), tampón fosfato 18,82 mM, pH 7; (volumen total 37,2 ml).

Cuando se hubo cargado una solución de [<sup>18</sup>F]fluoruro en agua enriquecida con [<sup>18</sup>O] en la posición de partida del sintetizador, el operador inició el programa que hace que tenga lugar la siguiente secuencia de sucesos:

20 La solución de fluoruro pasó a través de un cartucho de QMA (metil-amonio cuaternario), atrapando el fluoruro y despreciando el agua enriquecida. El cartucho de QMA se eluyó entonces con 350 µl de la solución de bicarbonato de tetrabutilamonio 150 mM con el fin de recuperar el fluoruro y la solución resultante se pasó al recipiente del reactor.

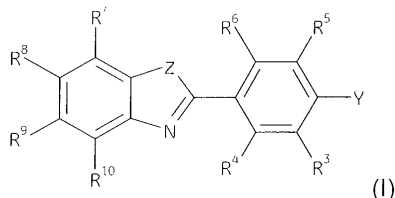
25 Se calentó el recipiente del reactor a 120 °C y se mantuvo bajo vacío durante 5 minutos mientras se pasaba un flujo de nitrógeno sobre la solución. El flujo de nitrógeno se pasó después directamente a través de la solución remanente durante 4 minutos en las mismas condiciones de calor y de vacío para secar los contenidos del reactor. Se añadió la solución del intermedio final (1 ml) al recipiente del reactor y se subió la temperatura a 130 °C durante 15 minutos. Esta etapa permite la incorporación de [<sup>18</sup>F]fluoruro al intermedio final. Se enfrió la solución a 95 °C antes de añadir 0,25 ml de la solución de ácido clorhídrico. Se calentó la mezcla a 125 °C durante 5 minutos para conseguir la desprotección de los derivados de benzotiazol, formando una solución cruda de 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilamino)fenil]-6-hidroxi-benzotiazol. Se diluyó el recipiente del reactor con 1 ml de etanol:agua (1:1 en volumen) y se inyectó a una columna C30 de HPLC (250 x 10 mm, 5 µm) situada de modo adyacente al FASTlab. Se eluyó la columna con trietilamina al 0,8 %:acetonitrilo (53:47 en volumen) a 5 ml/min. Se identificó el producto deseado por radio-detección y se volvió de nuevo al FASTlab. La solución resultante de 2-[3-<sup>18</sup>F]fluoro-4-(metilamino)fenil]-6-hidroxi-benzotiazol se pasó directamente a través de dos cartuchos de extracción de fase sólida C30 (pre-acondicionados con 1 ml de etanol y 15 ml de agua) de modo que el producto se retuvo en los cartuchos. Se lavaron los cartuchos con agua para eliminar todos los disolventes residuales de elución de HPLC. Se eluyó entonces el producto de los cartuchos C30 y se pasó al vial de recogida del producto precargado con 3,5 ml de etanol seguido por 9,3 ml de agua para dar un volumen de producto final de 50 ml (polisorbato 80 al 0,5 % (p/v), etanol al 7 % (v/v), cloruro de sodio al 0,9 % (p/v), tampón fosfato 14 mM, pH 7).

40

REIVINDICACIONES

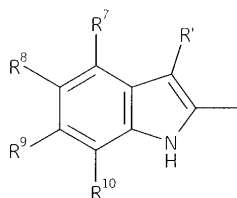
1) Una composición radiofarmacéutica que comprende:

(i) un compuesto de la fórmula I:



5 en donde:

Z es S, NR', O, o C(R')<sub>2</sub> en donde cada R' es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>, de tal modo que la forma tautómera del anillo heterocíclico cuando Z es C(R')<sub>2</sub> es un indol:



Y es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, OR' o SR', en donde R' es H o alquilo C<sub>1-6</sub>, o Y es -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

10 R<sup>1-10</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>4-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialqueno C<sub>2-6</sub>, hidroxialquino C<sub>2-6</sub>, tiol, tioalquilo C<sub>1-6</sub>, tioalqueno C<sub>2-6</sub>, tioalquino C<sub>2-6</sub>, tioalcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquino C<sub>2-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, aminoalqueno C<sub>2-6</sub>, aminoalquino C<sub>2-6</sub>, aminoalcoxi C<sub>1-6</sub>, ciano, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, cianoalqueno C<sub>2-6</sub>, cianoalquino C<sub>2-6</sub>, y cianoalcoxi C<sub>1-6</sub>; nitro, nitroalquilo C<sub>1-6</sub>, nitroalqueno C<sub>2-6</sub>, nitroalquino C<sub>2-6</sub>, y nitroalcoxi C<sub>1-6</sub>; y,

en donde al menos un átomo de dicho compuesto de la fórmula I es un isótopo radiactivo adecuado para adquisición de imágenes *in vivo*;

(ii) un vehículo biocompatible que es etanol acuoso al 5-10 % (v/v); y,

(iii) polisorbato al 0,05-5,0 % p/v;

20 a un pH de 4,0 a 10,5.

2) La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde en el compuesto de la fórmula I:

Z es S, NR' o O; y,

R<sup>1-10</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-6</sub>.

25 3) La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde en el compuesto de la fórmula I:

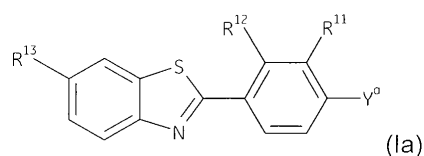
Z es S;

Y es -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>; y,

30 R<sup>1-10</sup> se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>.

4) La composición radiofarmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ia:





en donde:

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, nitro, amino, aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, halo y haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

5 R<sup>13</sup> es hidrógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalqueno C<sub>1-6</sub>, -COOR, -OCH<sub>2</sub>OR, en donde R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; Y,

Y<sup>a</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen en la reivindicación 2.

5) La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 4, en donde en el compuesto de la fórmula Ia:

10 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halo;

R<sup>13</sup> es hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o halo;

Y<sup>a</sup> es halo o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen en la reivindicación 2.

6) La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 5, en donde:

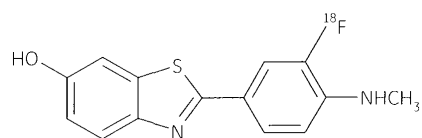
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o halo;

15 R<sup>13</sup> es hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>;

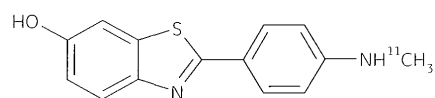
Y<sup>a</sup> es -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

7) La composición radiofarmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el isótopo radiactivo adecuado para adquisición de imágenes *in vivo* del compuesto de la fórmula I o la se selecciona de <sup>11</sup>C, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, y <sup>18</sup>F.

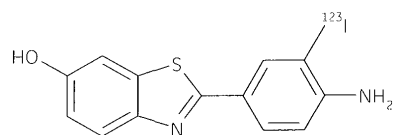
20 8) La composición radiofarmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto de la fórmula I o la se selecciona de:



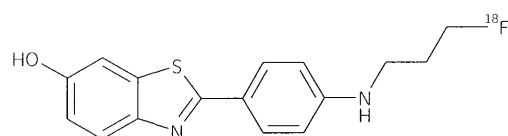
Compuesto 1



Compuesto 2

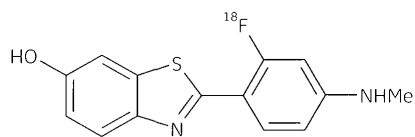


Compuesto 3

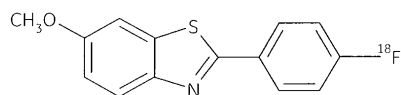


Compuesto 4

25



Compuesto 5



Compuesto 6

9) La composición radiofarmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho polisorbato es polisorbato 80.

5 10) Un método para la preparación de una composición radiofarmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las siguientes etapas:

(i) mezclar un compuesto de la fórmula I, un vehículo biocompatible, y polisorbato al 0,05-5,0 % p/v, en donde dicho compuesto de la fórmula I, vehículo biocompatible, y polisorbato son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9;

10 (ii) si fuera necesario, ajustar el pH de la mezcla resultante para que sea de 4,0 a 10,5.

11) Una composición radiofarmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en la determinación de la presencia, localización y/o cantidad de uno o más depósitos amiloides en un órgano o zona del cuerpo de un sujeto.

15 12) Un método de adquisición de imágenes útil en la determinación de la presencia, localización, y/o cantidad de uno o más depósitos amiloides en un órgano o zona del cuerpo de un sujeto, en donde previamente se ha administrado al sujeto una cantidad detectable de la composición radiofarmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las siguientes etapas:

(i) permitir que el compuesto de la fórmula I se una a todos los depósitos amiloides de dicho sujeto; y,

20 (ii) determinación mediante adquisición de imágenes *in vivo* de la presencia, localización y/o cantidad de uno o más depósitos amiloides en dicho sujeto.

13) El método de adquisición de imágenes de la reivindicación 12, en donde dicha adquisición de imágenes *in vivo* se realiza por tomografía de emisión de positrones (PET) o por tomografía de emisión de fotón único (SPECT).

14) El método de adquisición de imágenes de la reivindicación 12 o reivindicación 13, llevado a cabo en dos o más puntos de tiempo definidos.