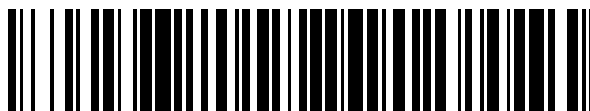


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 531**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2006 E 06726619 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 1901783**

54 Título: **Ácido gentísico para la estabilización de ¹²³I radiofármacos**

30 Prioridad:

11.07.2005 GB 0514087

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

26.01.2015

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Amersham Place Little Chalfont
Buckinghamshire HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

**JANSSEN, TON y
VAN DEN BOS, JAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 527 531 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

Ácido gentísico para la estabilización de ¹²³I radiofármacos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones radiofarmacéuticas marcadas con ¹²³I estabilizadas que poseen un estabilizante que comprende ácido gentísico o una sal del mismo con un catión biocompatible.

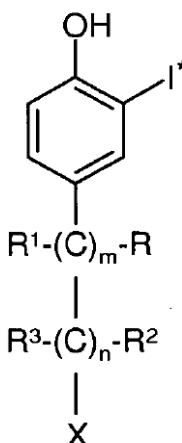
Antecedentes de la invención.

Se ha descrito el ácido gentísico como un estabilizante para uso en kits liofilizados para la preparación de productos radiofarmacéuticos con ^{99m}Tc-ácido difosfónico [Tofe *et al.*, J.Nucl.Med., 21, 366-370 (1980)]. Los documentos US 4,233,284 y US 4,497,744 describen materia objeto similar.

10 El documento US 4,942,231 describe métodos para preparar compuestos radiobromados o radioyodados a través del desplazamiento de un halógeno o un grupo eliminable de diazonio, en presencia de un catalizador de cobre y un radioprotector estable en medio ácido. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un antioxidante seleccionado de estaño metálico, ácido ascórbico, ácido cítrico, monosacárido o ácido gentísico.

15 Los documentos US 5,384,113 y WO 93/04702 describen que el ácido gentísico, el alcohol gentisílico y sales, ésteres y sus mezclas solubles en agua son útiles para prevenir la autorradiólisis de péptidos radiomarcados con ¹¹¹In, ⁶⁷Ga, ¹⁶⁹Yb, ¹²⁵I, ¹²³I ó ²⁰¹Tl. Los Ejemplos 1 a 7 de los mismos se refieren a péptidos marcados con ¹¹¹In, y el Ejemplo 9 a un péptido marcado con ¹⁸⁶Re. El Ejemplo 8 describe la preparación de LH-RH (factor liberador de hormona luteinizante) marcado con ¹²³I. Sin embargo, el Ejemplo 8 no incluye ninguna evidencia de que el ácido gentísico sea un estabilizante eficaz para ¹²³I-LH-RH.

20 Los documentos US 6,315,979 y WO 99/62564 describen derivados de fenol radioyodados de la fórmula mostrada para uso como productos radiofarmacéuticos para obtención de imágenes de la función renal y en braquiterapia:



en donde: m y n son, independientemente, 0, 1, 2 ó 3;

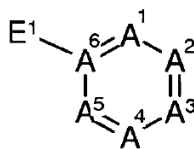
X es un grupo que está cargado negativa o positivamente a pH fisiológico;

25 R, R¹, R² y R³ son, independientemente, H o alquilo C₁₋₄; e

I* es ¹²³I, ¹³¹I ó ¹²⁵I.

30 Los documentos US 6,315,979 y WO 99/62564 describen que los fenoles radioyodados pueden ser potencialmente estabilizados con una variedad de estabilizantes seleccionados de: alcohol bencílico, ácido ascórbico, ácido gentísico, cisteína, hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cítrico, albúmina sérica humana (HSA), glicerol, cisteamina, sulfarem, glutatión, triptófano y yodoacetamida. No se hace descripción específica del uso de ácido gentísico para estabilizar fenoles radioyodados.

35 El documento WO 02/04030 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un agente farmacéutico radiomarcado marcado con un radioisótopo seleccionado de: ^{99m}Tc, ¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I, ^{117m}Sn, ¹¹¹In, ⁹⁷Ru, ²⁰³Pb, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁸⁹Zr, ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ³²P, ²¹¹At, ⁴⁷Sc, ¹⁰⁹Pd, ¹⁰⁵Rh, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ⁶⁰Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu y ⁶⁷Cu; estabilizado con un compuesto de fórmula:



5 donde E¹ es NH₂ u OH; A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ son cada uno, independientemente, N, C(OH) ó CR¹; siempre que al menos uno de A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ no sea CH; cada R¹ es, independientemente, H, C(O)R², C(O)OR², NHC(=O)NHR², NHC(=S)NHR², OC(=O)R², OC(=O)OR², S(O)₂OR², C(O)NR³R⁴, C(O)NR³OR⁴, C(O)NR²NR³R⁴, NR³R⁴, NR³C(O)R⁴, PO(OR³)(OR⁴), S(O)₂NR³R⁴, S(O)₂NR²NR³R⁴, S(O)₂NR³OR⁴, alquilo C₁-C₁₀ sustituido con 0-5 R⁵, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido con 0-5 R⁵, alqueno C₂-C₁₀ sustituido con 0-5 R⁵, o bien arilo sustituido con 0-5 R⁵; R², R³ y R⁴ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₁-C₆, bencilo o fenilo; o bien R³ y R⁴ forman juntos cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalqueno C₃-C₁₀, opcionalmente interrumpido con O, S, NH, S(=O), S(O)₂, P(=O)(OH), C(=O)NH, NHC(=O), NH(C=O)NH ó NH(C=S)NH; y cada R⁵ es, independientemente, H, NH₂, OH, CO₂H, C(=O)NH₂, C(=O)NHOH, C(=O)NHNH₂, NH(C=NH)NH₂, NH(C=O)NH₂, NH(C=S)NH₂, PO₃H₂, SO₃H ó S(O)₂NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 El documento WO 02/04030 no parece definir A⁶. El término "no-péptido" está definido de manera muy amplia como un compuesto que tiene menos de 3 enlaces amida en la cadena principal o menos de 3 aminoácidos. La memoria descriptiva establece que el estabilizante no es preferiblemente ácido genticóico. No se hace descripción específica del uso de ácido genticóico como estabilizante para productos radiofarmacéuticos con radioyodo.

El documento WO 2005/009393 describe composiciones radiofarmacéuticas estabilizadas en donde el estabilizante es un compuesto orgánico soluble en agua que contiene selenio en el estado de oxidación +2.

20 Mallinckrodt comercializa un producto radiofarmacéutico de *meta*-yodobencilguanidina marcada con ¹²³I [MIBG (I-123) Injection] que contiene ácido genticóico a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml. El pH de la preparación es 4,0 ± 0,5.

25 Eersels *et al.* [J.Lab.Comp.Radiopharm., 48, 241-257 (2005)], revisan métodos de fabricación de productos radiofarmacéuticos marcados con ¹²³I. En la página 254 mencionan que las condiciones ácidas (tampón de pH 3-4) son recomendables para minimizar la desyodación durante el tratamiento en autoclave, pero que para algunos compuestos es necesario emplear también un captador de radicales para evitar la desyodación. Se dice que a menudo se omiten los captadores de radicales clásicos tales como el ácido ascórbico o el ácido genticóico durante el tratamiento en autoclave debido a que se colorean. Se dice que los captadores de radicales tiourea, N-acetilcisteína y ácido *orto*-yodohipúrico (OIH) proporcionan resultados satisfactorios en la estabilización contra radiólisis de un compuesto específico (¹²³I-R91150), pero de éstos sólo el OIH es considerado adecuado para el uso en una composición para inyección intravenosa a seres humanos (páginas 254-55).

30 La presente invención

35 El mecanismo generalmente aceptado de desyodación *in vitro* de productos radiofarmacéuticos con radioyodo es la radiólisis del agente de formación de imágenes en disolución acuosa. En medios acuosos, la desintegración radiactiva provoca la formación de especies de oxígeno sumamente reactivas que reaccionan con moléculas orgánicas. Las especies reactivas proceden de la degradación del disolvente acuoso, y son radicales libres tales como radicales libres hidroxilo o superóxido. El ¹²³I tiene una vida media de 13,2 horas. Los productos radiofarmacéuticos marcados con ¹²³I comerciales requieren tiempo después de su producción inicial para control de calidad, envasado y la posterior distribución del agente al hospital para uso en el paciente. La distribución y entrega al cliente puede involucrar transporte aéreo, además de trayectos por carretera, por lo que el tiempo transcurrido entre el momento de la fabricación y el momento de uso puede ser de aproximadamente 24 horas. Esto es cerca de dos vidas medias de ¹²³I. En consecuencia, la concentración radiactiva (RAC, por sus siglas en inglés) en el momento de la fabricación comercial debe ser significativamente mayor que en el momento de uso, para compensar las pérdidas debidas a la desintegración radiactiva. Otro aspecto a considerar es que, para productos de éxito, se hacen necesarios tamaños de los lotes mayores y/o tiempos de producción más tempranos, por lo que se deben emplear mayores cantidades de radiactividad y RAC superiores. Estos factores representan un aumento significativo del riesgo de radiólisis.

45 La velocidad de desyodación de productos radiofarmacéuticos de ¹²³I se puede anular a menudo en medios con pH más bajo (pH 3 o inferior), pero es más rápida a pH más alto (especialmente pH 7 o superior). Sin embargo, un producto radiofarmacéutico para inyección intravenosa debe ser formulado a un pH que sea biocompatible, y no cause molestias en la inyección. Tales productos se formulan típicamente, por tanto, a un pH en el intervalo de 4,5 a 8,5, por lo que la supresión de la desyodación a RAC elevadas mediante el uso de medios de bajo pH no es una opción viable para productos radiofarmacéuticos. Algunos productos radiofarmacéuticos también pueden ser químicamente inestables a pH alcalino - por ejemplo, los grupos éster se pueden hidrolizar a un pH superior a 8. Existe por lo tanto una necesidad de productos radiofarmacéuticos de ¹²³I estabilizados a un pH de formulación que sea apropiado para inyección intravenosa.

Aunque se ha sido utilizado anteriormente ácido gantísico como estabilizante para productos radiofarmacéuticos de ^{99m}Tc , su uso con productos radiofarmacéuticos marcados con ^{123}I ha sido limitado, probablemente debido al hecho de que:

- (a) se colorea al estar en reposo en disolución para dar una coloración parda;
- 5 (b) se colorea por calentamiento en disolución (es decir, como se realiza en los procedimientos de esterilización por calor) para dar una coloración parda.

Estas coloraciones son claramente muy indeseables para productos destinados a la administración por vía intravenosa a pacientes.

10 La presente invención proporciona composiciones radiofarmacéuticas de ^{123}I estabilizadas con ácido gantísico, más métodos de preparación de tales composiciones en las cuales se han resuelto dichos problemas de coloración.

Descripción detallada de la invención

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

- 15 (i) un compuesto sintético que está dirigido a un sitio dentro del cuerpo de un mamífero cuando se administra *in vivo*, que está marcado con ^{123}I ;
- (ii) un estabilizante que comprende ácido gantísico o una sal del mismo con un catión biocompatible en una cantidad eficaz para estabilizar contra radiólisis dicho compuesto sintético marcado con ^{123}I , en donde el único estabilizante presente es ácido gantísico o una sal del mismo con un catión biocompatible;

20 (iii) un medio vehiculante biocompatible acuoso;
 en donde la concentración radiactiva del ^{123}I en el medio se sitúa en el intervalo 8 a 1.000 MBq/cm³ y el pH del medio vehiculante biocompatible se sitúa en el intervalo de 4,5 a 8,5;

con la salvedad de que cuando el compuesto sintético que está dirigido a un sitio dentro del cuerpo de mamífero es *meta*-yodobencilguanidina, el pH del medio vehiculante biocompatible se sitúa en el intervalo de 5,0 a 8,5.

25 El término "sintético" tiene el significado convencional del término, es decir, hecho por el hombre en lugar de ser aislado de fuentes naturales, por ejemplo del cuerpo de un mamífero. Tales compuestos tienen la ventaja de que su fabricación y perfil de impurezas se pueden controlar por completo.

30 El peso molecular del producto radiofarmacéutico es, convenientemente, de hasta 5.000 daltons. Preferiblemente, el peso molecular se sitúa en el intervalo de 150 a 3.000 daltons, muy preferiblemente 200 a 1.500 daltons, siendo especialmente preferidos 200 a 500 daltons.

35 El compuesto sintético presenta propiedades de focalización biológica *in vivo* en el cuerpo de un mamífero, en donde la obtención de imágenes de la absorción del compuesto radioyodado en la región de interés ayuda a proporcionar información de diagnóstico útil. Tales agentes adecuados incluyen agentes para obtención de imágenes del flujo sanguíneo tales como ^{123}I -IMP o ^{123}I -HIPDM, y agentes para obtención de imágenes de la función renal tales como ^{123}I -OIH. Preferiblemente, el compuesto sintético está dirigido a un receptor biológico o a un transportador que afecta a la función de un órgano tal como el cerebro, el corazón o el riñón cuando se administra *in vivo* al cuerpo de mamífero.

40 Los compuestos de focalización sintéticos que están expuestos al mayor riesgo de radiólisis son aquellos que están dirigidos a receptores biológicos, enzimas o transportadores biológicos *in vivo*. Esto es así porque tales compuestos de focalización normalmente se emplean mejor con la cantidad mínima de compuesto vehiculante no radiactivo presente, ya que el compuesto no radiactivo también es biológicamente activo, y por lo tanto se espera que compita con el producto radiofarmacéutico de ^{123}I por el sitio biológico *in vivo*. En tales casos en donde no se ha añadido vehículo o bien los niveles de actividad específica son elevados, y dado que la RAC será bastante elevada, el riesgo de radiólisis está incrementado. Las composiciones estabilizadas de la presente invención son, por tanto, 45 particularmente útiles para productos radiofarmacéuticos en donde el compuesto de focalización sintético está dirigido a receptores biológicos, enzimas o transportadores biológicos *in vivo*. Los ejemplos de tales objetivos biológicos incluyen los receptores D-1 y D-2 de dopamina; el transportador de dopamina en el cerebro; el sistema colinérgico; receptores de serotonina; receptores de benzodiazepina; el sistema neuronal miocárdico; el metabolismo miocárdico (oxidación beta); y metaloproteinasas.

50 Los ejemplos de compuestos sintéticos marcados con ^{123}I que están dirigidos al receptor D-2 de dopamina en el cerebro incluyen ^{123}I -epideprida y ^{123}I -IBZM, y han sido descritos por de Paulis [Curr.Pharm.Design, 9, 673-696 (2003)].

Para el transportador de dopamina, los agentes adecuados incluyen tropanos marcados con ^{123}I , preferiblemente ^{123}I -CIT, ^{123}I -CIT-FP (DaTSCAN™) y Altoprane™, tal como han descrito Morgan y Nowotnik [Drug News Perspect., 12(3), 137-145 (1999)].

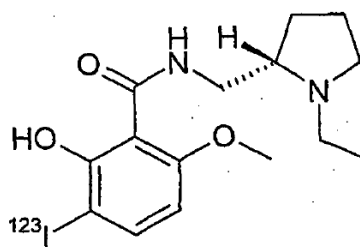
5 Para el sistema colinérgico, la obtención de imágenes del sistema de acetilcolina muscarínico se puede lograr con bencilato de quinuclidinilo (QNB) marcado con ^{123}I [Minoshima *et al.*, Semin.Nucl.Med., 34(1), 70-82 (2004)].

Para receptores de serotonina, un agente adecuado es un antagonista de receptor 5-HT(2A) tal como R91150, marcado con ^{123}I [Eersels *et al.*, J.Lab.Comp.Radiopharm., 48, 241-257 (2005)].

Para el receptor de benzodiazepina, un agente adecuado es ^{123}I -iomazenil [Minoshima *et al.*, Semin.Nucl.Med., 34(1), 70-82 (2004)].

10 Para el sistema neuronal miocárdico, un agente adecuado es ^{123}I -MIBG [Wafelman *et al.*, Appl.Rad.Isot., 45(10) 997-1007 (1994) y Kulkarni *et al.*, Semin.Nucl.Med., 20(2), 119-129 (1990)]. Para la obtención de imágenes del metabolismo miocárdico, los agentes adecuados incluyen ácidos grasos, preferiblemente BMIPP e IPPA [Corbett *et al.*, Semin.Nucl.Med., 29(3), 237-258 (1999)].

15 Cuando el compuesto sintético comprende una benzamida, una benzamida preferida es IBZM. El producto radiofarmacéutico preferido correspondiente es ^{123}I -IBZM:



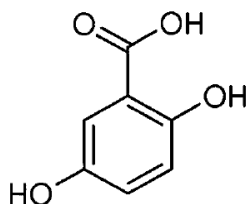
^{123}I -IBZM

20 ^{123}I -IBZM está dirigido al receptor D-2 de dopamina en el cerebro *in vivo*. La síntesis de ^{123}I -IBZM ha sido descrita por Bobeldijk *et al.* [J.Lab.Comp.Radiopharm., 28, 1247-1256 (1990), Kung *et al.* [J.Nucl.Med., 32, 339-342 (1991)] y Zea-Ponce *et al.* [Nucl.Med.Biol., 26, 661-665 (1999)].

El compuesto sintético es preferiblemente un no péptido. Con la expresión "no péptido" se quiere significar un compuesto que no comprende ningún enlace peptídico, es decir, un enlace amida entre dos restos de aminoácido.

25 ^{123}I es un radioisótopo emisor gamma de yodo con una vida media de 13,2 horas. Preferiblemente, el ^{123}I está unido covalentemente a un grupo fenilo o un grupo vinilo del compuesto sintético, ya que los enlaces C-I en donde el átomo de carbono tiene hibridación sp^2 son más estables, y por lo tanto menos propensos al metabolismo y la desyodación tanto *in vitro* como *in vivo* que los enlaces átomos de carbono con hibridación sp o sp^3 . Cuando el grupo fenilo unido a ^{123}I también está funcionalizado con uno o más "grupos activantes", el compuesto es aún más susceptible a la desyodación, y por tanto las composiciones de estabilizante de la presente invención son particularmente útiles. Los ejemplos de "grupos activantes" (X^a) se seleccionan de: -OH y -NH₂.

30 Con el término "estabilizante" se quiere significar un compuesto que inhibe reacciones de degradación, tales como procesos redox, atrapando radicales libres muy reactivos, tales como radicales libres que contienen oxígeno procedentes de la radiólisis del agua. Los estabilizantes de la presente invención se seleccionan convenientemente de ácido gentísico (es decir, ácido 2,5-dihidroxi-benzoico.) y sus sales con un catión biocompatible:



ácido gentísico

35 Los estabilizantes de la presente invención están presentes en una cantidad eficaz para estabilizar contra radiólisis el compuesto sintético marcado con ^{123}I . El estabilizante de ácido gentísico es el único estabilizante presente dentro de la composición radiofarmacéutica. Los estabilizantes de ácido gentísico se utilizan convenientemente a una concentración de 0,02 a 1,0% de concentración peso/volumen, preferiblemente de 0,03 a 0,4%, muy preferiblemente

de 0,05 a 0,2%, siendo especialmente preferido 0,1%. Puesto que las concentraciones crecientes de ácido genticónico tenderán a disminuir el pH de la composición, puede ser necesario el ajuste del pH o el uso de un tampón a concentraciones más altas de estabilizante.

5 Con la expresión "catión biocompatible" se quiere significar un contraión cargado positivamente que forma una sal con un grupo ionizado, cargado negativamente, en donde dicho contraión cargado positivamente es también no tóxico y por tanto adecuado para la administración al cuerpo de un mamífero, especialmente el cuerpo humano. Los ejemplos de cationes biocompatibles adecuados incluyen: los metales alcalinos sodio o potasio; los metales alcalinotérreos calcio y magnesio; y el ión amonio. Son cationes biocompatibles preferidos sodio y potasio, muy preferiblemente sodio. Los estabilizantes preferidos de la presente invención son ácido genticónico y genticato de sodio, que se pueden utilizar solos o en combinación.

10 El "medio vehiculante biocompatible" es un fluido, en especial un líquido, en el cual se suspende o disuelve el compuesto sintético marcado, de modo que la composición sea fisiológicamente tolerable, es decir, pueda ser administrada al cuerpo de mamífero sin toxicidad o incomodidad indebidas. El medio vehiculante biocompatible es, convenientemente, un vehículo líquido inyectable tal como agua estéril libre de pirógenos para inyección; una disolución acuosa tal como solución salina (que ventajosamente puede estar equilibrada de forma que el producto final para inyección sea o bien isotónico o no hipotónico); una disolución acuosa de una o más sustancias ajustadoras de tonicidad (por ejemplo, sales de cationes plasmáticos con contraiones biocompatibles), azúcares (por ejemplo, glucosa o sacarosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, sorbitol o manitol.), glicoles (por ejemplo, glicerol) u otros materiales de poliol no iónicos (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicoles y similares). El medio vehiculante biocompatible también puede comprender disolventes orgánicos biocompatibles tales como etanol. Tales disolventes orgánicos son útiles para solubilizar compuestos o formulaciones más lipófilos. Preferiblemente, el medio vehiculante biocompatible es agua libre de pirógenos para inyección, solución salina isotónica o una disolución acuosa de etanol. Tales disoluciones acuosas de etanol pueden tener una gama de composiciones, pero se prefiere etanol al 5-10% para la composición final. Como se ha indicado anteriormente, el pH del medio vehiculante biocompatible para inyección intravenosa se sitúa convenientemente en el intervalo de 4,0 a 10,5. Para los productos radiofarmacéuticos marcados con ^{123}I de la presente invención, el pH del medio vehiculante biocompatible se sitúa convenientemente en 4,5 a 8,5, preferiblemente 4,6 a 8,0, muy preferiblemente 5,0 a 7,5.

20 Cuando el producto radiofarmacéutico marcado con ^{123}I es ^{123}I -IBZM, el medio vehiculante biocompatible es preferiblemente una disolución de disolvente mixto de etanol al 5-10%, siendo el porcentaje restante una disolución tampón acuosa. El medio vehiculante biocompatible más preferido para ^{123}I -IBZM es 8% de etanol y 92% de disolución de tampón acuoso.

25 La concentración radiactiva (RAC) del ^{123}I en el medio se sitúa convenientemente en el intervalo de 8 a 1.000 MBq/cm³. Preferiblemente, la RAC se sitúa en el intervalo de 18 a 500 MBq/cm³. Cuanto mayor sea la RAC, mayor es el riesgo de radiólisis, y por lo tanto mayor la importancia de los estabilizantes eficaces de la presente invención. En la práctica normal, la RAC en el momento de la producción es máxima, y la desintegración radiactiva implica que la RAC es considerablemente menor cuando han tenido lugar la formulación, análisis, envasado y distribución al cliente.

30 Las composiciones radiofarmacéuticas de la presente invención se suministran convenientemente en una jeringa de calidad clínica o un recipiente que está provisto de un cierre que es adecuado para perforación única o múltiple con una aguja hipodérmica (por ejemplo, un cierre de septo con cápsula engarzada) mientras que se mantiene la integridad estéril. Estos recipientes pueden contener dosis únicas (una "dosis unitaria") o múltiples dosis de paciente. Los recipientes adecuados comprenden un recipiente cerrado que permite el mantenimiento de la integridad estéril y/o la seguridad radiactiva, al tiempo que permite la adición y extracción de disoluciones mediante jeringa. Un recipiente preferido semejante es un vial sellado con septo, en donde el cierre hermético al gas es engarzado con una cápsula (típicamente de aluminio) que lo cubre. Dichos recipientes tienen la ventaja adicional de que el cierre puede soportar vacío si se desea, por ejemplo, cambiar el gas de espacio de cabeza o desgasificar las disoluciones.

35 Cuando el producto radiofarmacéutico es suministrado en un recipiente de dosis múltiples, tales recipientes preferidos comprenden un único vial a granel (por ejemplo, de un volumen de 10 a 30 cm³) que contiene producto radiofarmacéutico suficiente para múltiples dosis de paciente. Así, se pueden extraer dosis unitarias de paciente con jeringas de calidad clínica a diversos intervalos de tiempo durante la vida útil viable de la preparación en vial a granel para adaptarse a la situación clínica.

40 Las jeringas con productos radiofarmacéuticos diseñadas para contener una sola dosis para seres humanos, o "dosis unitaria", son por lo tanto preferiblemente una jeringa desechable u otra jeringa adecuada para el uso clínico. Tales jeringas pueden estar provistas opcionalmente de un escudo de jeringa con el fin de proteger al operario de la dosis radiactiva. Tales escudos de jeringa radiofarmacéuticos adecuados son conocidos en la técnica, y están disponibles comercialmente diversos diseños, que preferiblemente comprenden o bien plomo o bien tungsteno.

45 La composición radiofarmacéutica puede comprender además opcionalmente componentes adicionales tales como un conservante antimicrobiano, agente para ajuste del pH o carga. Con la expresión "conservante antimicrobiano" se quiere significar un agente que inhibe el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos tales como

bacterias, levaduras o mohos. El conservante antimicrobiano puede presentar también ciertas propiedades bactericidas, dependiendo de la dosis. El papel principal del o los conservantes antimicrobianos de la presente invención es inhibir el crecimiento de cualquiera de tales microorganismos en la composición radiofarmacéutica. El o los conservantes antimicrobianos adecuados incluyen: los parabenos, es decir, metil-, etil-, propil- o butil-parabeno o sus mezclas; alcohol bencílico; fenol; cresol; cetrimida y tiomersal. El o los conservantes antimicrobianos preferidos son los parabenos.

La expresión "agente para ajuste de pH" significa un compuesto o mezcla de compuestos útil para asegurar que el pH de la composición radiofarmacéutica esté dentro de límites aceptables (aproximadamente pH 4,0 a 8,5) para la administración a seres humanos o mamíferos. Tales agentes para ajuste de pH adecuados incluyen tampones farmacéuticamente aceptables, tales como tricina, tampón de fosfato o TRIS [es decir, *tris*(hidroximetil)aminometano], y bases farmacéuticamente aceptables tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o sus mezclas. Para ^{123}I -IBZM, un tampón preferido es tampón de fosfato.

Con el término "carga" se quiere significar un agente que confiere volumen farmacéuticamente aceptable que puede facilitar la manipulación del material durante la producción del producto. Las cargas adecuadas incluyen sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, y azúcares o alcoholes de azúcar solubles en agua tales como sacarosa, maltosa, manitol o trehalosa.

El ácido gentísico y sus sales tales como gentisato de sodio están disponibles comercialmente de una amplia gama de proveedores.

Los productos radiofarmacéuticos de la presente invención pueden prepararse en condiciones de fabricación asépticas para proporcionar el producto estéril y libre de pirógenos deseado. Los productos radiofarmacéuticos también pueden prepararse en condiciones no estériles, seguidas de esterilización terminal mediante, por ejemplo, irradiación gamma; tratamiento en autoclave; calor seco; filtración por membrana (denominada a veces filtración esterilizante); o tratamiento químico (por ejemplo, con óxido de etileno). Preferiblemente, las composiciones radiofarmacéuticas de la presente invención se preparan como se describe en la tercera realización a continuación. Los compuestos sintéticos marcados con ^{123}I se preparan adecuadamente a partir de precursores. El "precursor" comprende adecuadamente un análogo no radiactivo del compuesto sintético que tiene un elemento dentro de su estructura química (Y) que está diseñado de manera que en Y se produzca reacción química con una forma química conveniente del radioisótopo ^{123}I , y puede llevarse a cabo en el número mínimo de etapas (idealmente en una sola etapa), y sin necesidad de purificación significativa (idealmente sin purificación adicional) para proporcionar el producto radiactivo deseado. Tales precursores son sintéticos y pueden obtenerse convenientemente con buena pureza química. Los precursores adecuados y su preparación han sido descritos por Bolton, J.Lab.Comp.Radiopharm., 45, 485-528 (2002).

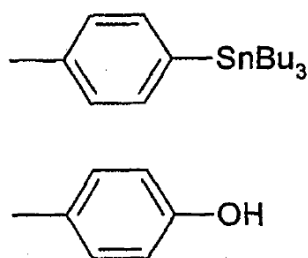
La fuente de ^{123}I se selecciona de ion yoduro o el ion yodonio (I^+). Muy preferiblemente, la forma química es el ion yoduro, que típicamente es convertido a una especie electrófila por un oxidante durante la radiosíntesis.

El precursor es proporcionado preferiblemente en forma de una composición que excluye el estabilizante de ácido gentísico. Son precursores preferidos aquellos en donde Y comprende un derivado que experimenta o bien yodación electrófila o bien yodación nucleófila, o bien experimenta condensación con un aldehído o cetona marcados. Son ejemplos de la primera categoría:

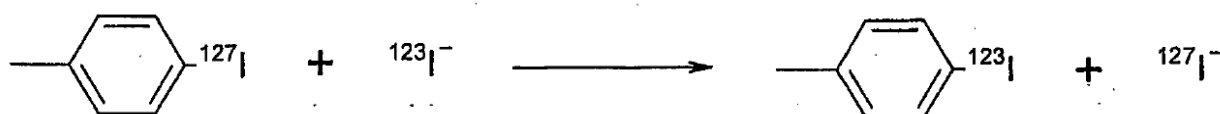
(a) derivados organometálicos tales como un trialkylestannano (por ejemplo, trimetilestannilo o tributilestannilo), o un trialkylsilano (por ejemplo trimetilsililo);

(b) anillos aromáticos activados frente a la halogenación electrófila (por ejemplo, fenoles) y anillos aromáticos activados frente a la halogenación nucleófila (por ejemplo, arilyodonio, arildiazonio, nitroarilo).

Y comprende convenientemente: un átomo de halógeno precursor no radiactivo tal como un yoduro o bromuro de arilo (para permitir el intercambio de radioyodo); un anillo de arilo precursor activado (por ejemplo, un grupo fenol); un compuesto precursor organometálico (por ejemplo, trialkylestano o trialkylsililo); o un precursor orgánico tal como triazenos o un buen grupo eliminable para la sustitución nucleófila tal como una sal de yodonio. Los procedimientos para introducir ^{123}I han sido descritos por Bolton [J.Lab.Comp.Radiopharm., 45, 485-528 (2002)]. A continuación se ofrecen ejemplos de grupos arilo (Y) precursores adecuados a los que se puede unir radioyodo:



Ambos contienen sustituyentes que permiten una fácil sustitución con radioyodo sobre el anillo aromático. Mediante yodación directa a través de intercambio de radiohalógeno se pueden sintetizar sustituyentes alternativos que contengan yodo radiactivo, por ejemplo,



5

El "precursor" puede estar opcionalmente unido covalentemente a una matriz de soporte sólido. De esa manera, el producto radiofarmacéutico deseado se forma en disolución, mientras que los materiales de partida y las impurezas permanecen unidos a la fase sólida. Por tanto, se puede emplear un kit que contenga un cartucho que pueda ser conectado en un sintetizador automatizado adecuadamente adaptado. El cartucho puede contener, aparte del precursor unido al soporte sólido, una columna para eliminar el ión yoduro radiactivo no deseado, y un recipiente apropiado conectado de manera que permita evaporar la mezcla de reacción y permitir que el producto sea formulado como se requiere. Pueden incluirse también los reactivos y disolventes y otros consumibles requeridos para la síntesis junto con un disco compacto que contenga el programa informático que permita hacer funcionar el sintetizador de manera que satisfaga las necesidades del cliente en cuanto a concentración radiactiva, volúmenes, tiempo de entrega, etc. Convenientemente, todos los componentes del kit son desechables, a fin de minimizar la posibilidad de contaminación entre usos, y serán estériles y de calidad garantizada.

10

15

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una disolución madre estéril de estabilizante que comprende el estabilizante de ácido genticónico de la primera realización en un medio vehiculante biocompatible en un ambiente del cual se ha eliminado gas oxígeno.

El "medio vehiculante biocompatible", además de aspectos preferidos del mismo, son como se han descrito para la primera realización.

20

Con la frase "ambiente del cual se ha eliminado gas oxígeno" se quiere significar que se han tomado medidas apropiadas para mantener el nivel de oxígeno en el mínimo absoluto:

25

(a) cuando el estabilizante está en disolución, se ha desplazado de la disolución gas oxígeno y se han tomado medidas para asegurar que el gas de espacio de cabeza sobre la disolución se mantenga exento de oxígeno. Esto es así porque el ambiente abarca tanto la propia disolución como la atmósfera gaseosa con la cual la disolución entra en contacto;

(b) cuando se está preparando la disolución de estabilizante, se emplean disoluciones y recipientes de reacción exentos de oxígeno;

30

(c) cuando el estabilizante está en estado sólido, se mantiene sobre el sólido una atmósfera exenta de oxígeno.

La eliminación de gas oxígeno se puede lograr mediante diversos métodos conocidos en la técnica, por ejemplo una purga prolongada de la disolución vehiculante biocompatible con un gas químicamente no reactivo de modo que se desplace cualquier oxígeno disuelto; desgasificación por congelación-descongelación de la disolución vehiculante biocompatible con un gas químicamente no reactivo o bien liofilización en donde la atmósfera empleada es uno de dichos gases no reactivos.

35

Los autores de la presente invención creen que la problemática coloración parda observada a veces con el uso de la técnica anterior de estabilizantes de ácido genticónico es debida al complejo de quinidrona formado tras la oxidación del ácido genticónico [T.J. Holmes *et al.*, J. Org. Chem., 49, 4736-4738 (1984)].

40

Con la expresión "gas químicamente no reactivo" se quiere significar un gas que se utilizaría en química para proporcionar una "atmósfera inerte" tal como se conoce en la técnica. Un gas semejante no experimenta reacciones de oxidación o de reducción fáciles (por ejemplo, como lo harían el oxígeno y el hidrógeno, respectivamente), u otras reacciones químicas con compuestos orgánicos (como lo haría, por ejemplo, el cloro), y es por lo tanto compatible

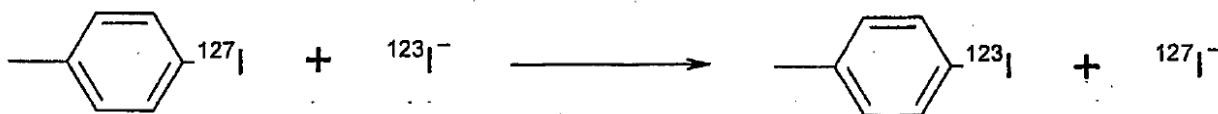
con una amplia gama de compuestos sintéticos sin reaccionar con el compuesto sintético, incluso durante un almacenamiento prolongado durante muchas horas o incluso semanas en contacto con el gas. Tales gases adecuados incluyen nitrógeno o los gases inertes tales como helio o argón. Preferiblemente, el gas químicamente no reactivo es nitrógeno o argón. Muy preferiblemente, el gas químicamente no reactivo es más pesado que el aire, lo que mantiene un manto sobre la composición de estabilizante. Por lo tanto, un gas químicamente no reactivo preferido es argón. Para garantizar que no se produzca entrada de gas oxígeno en la disolución desoxigenada, o bien se mantiene el gas del espacio de cabeza sobre el estabilizante bajo una presión positiva del gas no reactivo, o bien se mantiene el estabilizante en un recipiente hermético a los gases (tal como se descrito más arriba), siendo el gas del espacio de cabeza un gas químicamente no reactivo. También están disponibles comercialmente gases químicamente no reactivos de calidad farmacéutica.

Un medio vehiculante biocompatible preferido para la disolución madre de estabilizante comprende una disolución acuosa a un pH adecuado para la administración por vía intravenosa. Una disolución acuosa semejante preferida es una disolución tampón, muy preferiblemente tampón de fosfato. Cuando el producto radiofarmacéutico es ^{123}I -IBZM, el pH de la disolución madre tamponada es, convenientemente, pH de 5 a 8, preferiblemente de 5,4 a 7, muy preferiblemente de 5,7 a 6,3. Como se ha señalado anteriormente, las disoluciones de ácido genticónico tienden a presentar problemas de coloración. Se ha hallado ahora que se pueden preparar disoluciones estériles de ácido genticónico en tampón acuoso que no se colorean incluso tras el almacenamiento durante más de un año, siempre que se hayan tomado las medidas adecuadas para reducir al mínimo la presencia de gas oxígeno en el ambiente. Las disoluciones madre se pueden preparar en condiciones no estériles, seguidas de esterilización terminal utilizando, por ejemplo, irradiación gamma, tratamiento en autoclave, tratamiento con calor seco o tratamiento químico (por ejemplo, con óxido de etileno). Como alternativa, las disoluciones madre se pueden preparar en condiciones asépticas de fabricación para proporcionar el producto estéril libre de pirógenos deseado. Preferiblemente, las disoluciones madre estériles se preparan mediante esterilización terminal, más preferiblemente mediante tratamiento en autoclave. Tal tratamiento en autoclave implica la calefacción con vapor de agua a más de 121°C , por lo que representa condiciones de estrés en las que se podrían esperar reacciones químicas no deseadas. El estabilizante alternativo ácido ascórbico no resiste tal esterilización por calor en disolución tampón. Por tanto, es sorprendente que la falta de coloración para el ácido genticónico se pueda mantener bajo tales condiciones. En contraste, si no se excluye el oxígeno y se someten disoluciones de ácido genticónico a esterilización en autoclave, se produce una visible coloración, dando disoluciones de color pardo que oscurecen aún más al reposar.

Las disoluciones madre se emplean en un recipiente cerrado adecuado, tal como se ha descrito más arriba para el producto radiofarmacéutico. Por consiguiente, la disolución madre de ácido genticónico en un medio exento de oxígeno es un estabilizante mucho más útil y más ampliamente aplicable para productos radiofarmacéuticos marcados con ^{123}I , ya que se puede utilizar sin problemas de coloración. Las disoluciones estériles de estabilizante de la presente invención son, por tanto, incoloras o casi incoloras, ya que carecen de productos de oxidación de ácido genticónico, en particular quinhidronas. Después de la preparación, la disolución madre de ácido genticónico se almacena preferiblemente en la oscuridad a una temperatura de 2 a 8°C , ya que esas precauciones también ayudan a prevenir la coloración.

La disolución madre no radiactiva tiene la ventaja de que se puede preparar, analizar y controlar su calidad por adelantado, y mantenerla en un estado estéril de manera que se pueda utilizar en

sintetizados mediante yodación directa a través de intercambio de radiohalógeno, por ejemplo,



El "precursor" puede estar opcionalmente unido covalentemente a una matriz de soporte sólido. De esa manera, el producto radiofarmacéutico deseado se forma en disolución, mientras que los materiales de partida y las impurezas permanecen unidos a la fase sólida. Por tanto, se puede emplear un kit que contenga un cartucho que pueda ser conectado a un sintetizador automatizado adecuadamente adaptado. El cartucho puede contener, aparte del precursor unido al soporte sólido, una columna para eliminar el ión yoduro radiactivo no deseado, y un recipiente apropiado conectado de manera que permita evaporar la mezcla de reacción y permitir que el producto sea formulado como se requiere. Pueden incluirse también los reactivos y disolventes y otros consumibles requeridos para la síntesis junto con un disco compacto que contenga el programa informático que permita hacer funcionar el sintetizador de manera que satisfaga las necesidades del cliente en cuanto a concentración radiactiva, volúmenes, tiempo de entrega, etc. Convenientemente, todos los componentes del kit son desechables, a fin de minimizar la posibilidad de contaminación entre usos, y serán estériles y de calidad garantizada.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una disolución madre estéril de estabilizante adecuada para uso en el método de preparación del tercer aspecto, que comprende el estabilizante de ácido genticónico de la primera realización en un medio vehiculante biocompatible en un ambiente del cual se ha eliminado gas oxígeno.

El "medio vehiculante biocompatible", además de aspectos preferidos del mismo, son como se han descrito para la primera realización.

Con la frase "ambiente del cual se ha eliminado gas oxígeno" se quiere significar que se han tomado medidas apropiadas para mantener el nivel de oxígeno en el mínimo absoluto:

- 5 (a) cuando el estabilizante está en disolución, se ha desplazado de la disolución gas oxígeno y se han tomado medidas para asegurar que el gas de espacio de cabeza sobre la disolución se mantenga exento de oxígeno. Esto es así porque el ambiente abarca tanto

interferir con el radiomarcado, o potencialmente incluso generar productos de reacción redox indeseables y coloración.

- 10 El momento de la introducción del estabilizante debe ser tal que la mezcla tenga lugar tan pronto como sea posible después de la producción del compuesto marcado con ^{123}I , ya que cuanto más tiempo esté en disolución el compuesto sintético marcado con ^{123}I en ausencia de un estabilizante, mayor es el riesgo de radiólisis. Si el compuesto marcado con ^{123}I se ha purificado y se ha disuelto en un disolvente biocompatible (por ejemplo, etanol), esto puede ser menos crucial, ya que se espera que el compuesto purificado en un medio 100% disolvente orgánico sea relativamente estable.

Se prefiere que la disolución de estabilizante [solución (ii)] se proporcione en un ambiente del cual se haya excluido gas oxígeno. Los métodos para la exclusión de gas oxígeno se han descrito en la segunda realización más arriba. Opcionalmente, también se pueden mantener la disolución (i) y el producto radiofarmacéutico en un ambiente del cual se ha excluido gas oxígeno, pero esto es realmente importante sólo para la disolución (ii).

- 20 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso de ácido genticico o una sal del mismo con un catión biocompatible como estabilizante para estabilizar contra radiólisis un compuesto sintético marcado con ^{123}I en disolución en un medio vehiculante biocompatible acuoso tal como se ha definido en la primera realización, en donde la concentración radiactiva del ^{123}I en el medio se sitúa en el intervalo de 8 a 1.000 MBq/cm³ y el pH de dicho medio vehiculante biocompatible se sitúa en el intervalo de 4,5 a 8,5.

- 25 Aspectos preferidos del estabilizante, compuesto sintético y medio vehiculante biocompatible son tales como se han descrito para la primera realización (más arriba).

Este uso es particularmente valioso para disoluciones acuosas que están en una forma adecuada para la administración a seres humanos en forma de un producto radiofarmacéutico, es decir, están en forma estéril tal como se ha descrito anteriormente.

- 30 La invención se ilustra mediante los Ejemplos no limitantes que se detallan a continuación. ^{123}I -IBZM estabilizado con ácido ascórbico está disponible comercialmente de GE Healthcare, Países Bajos. El Ejemplo 1 compara la estabilización de ^{123}I -IBZM con ácido genticico frente al estabilizante de la técnica anterior ácido ascórbico. Esto muestra que la principal impureza radioquímica (es decir, ^{123}I -yoduro libre) en la preparación radiofarmacéutica está reducida casi a la mitad desde 4 a 5% a 2 a 3% en el momento de uso cuando se emplea ácido genticico. Aunque el ^{123}I -yoduro no atraviesa la barrera hematoencefálica, esta mejora reduce el nivel de impureza radioquímica administrada al paciente.

- 40 El Ejemplo 2 muestra que el ácido genticico es un estabilizante eficaz a lo largo del intervalo de concentración de 0,06 a 0,34% peso/volumen, con resultados muy similares en el intervalo de 0,13 a 0,34% peso/volumen. El Ejemplo 3 muestra que una disolución madre de ácido genticico esterilizada en un paso de esterilización a 121°C en autoclave (es decir, con vapor de agua) es aún un estabilizante eficaz para ^{123}I -IBZM. El Ejemplo 4 y la Figura 1 muestran que, para la estabilización de ^{123}I -IBZM, existe una concentración de estabilizante de ácido genticico por encima de la cual se obtiene poco o ningún beneficio adicional de estabilización. El Ejemplo 5 muestra que el ácido genticico también es eficaz para estabilizar ^{123}I -MIBG, y es eficaz a concentraciones mucho más bajas que el alcohol bencílico.

- 45 Ejemplo 1: Estabilización de ^{123}I -IBZM con ácido genticico (GA) frente a ácido ascórbico (AA).

Se preparó ^{123}I -IBZM por el método de Bobeldijk *et al.* [J.Lab.Comp.Radiopharm., 28, 1247-1256 (1990)]. Se preparó una pequeña serie de disoluciones de ^{123}I -IBZM: a cada vial se añadieron 200 µl de ^{123}I -IBZM en EtOH (925 MBq/cm³) y posteriormente 2,3 ml de disolución tampón de fosfato acuoso que contenía opcionalmente un estabilizante, de manera que el contenido de etanol resultante fue 8% y la concentración radiactiva en el momento de la calibración fue 74 MBq/cm³ (2 mCi/ml).

- 50 Se conservaron los viales a temperatura ambiente y se determinó la pureza radioquímica (RCP, por sus siglas en inglés) mediante cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) en el momento de la dilución con tampón de fosfato y después al cabo 24 y 48 horas. En la Tabla 1 se muestran los resultados:

Tabla 1: Estabilización de ¹²³I-IBZM con AA y GA.

Vial	Concentración de estabilizante en tampón	pH	RCP (% de IBZM) con el tiempo (horas)		
			0 h*	24 h	48 h
C (185 MBq)	0,05% de GA	5,7	99,0*	98,2	97,7
D (111 MBq)	0,05% de AA (técnica anterior)	5,7	99,0*	95,0	93,8

donde: AA = ácido ascórbico y GA = ácido gálico.

*) La RCP en el día de la producción (EOS) se mide en un vial al azar dentro de un lote, y se asume que es representativa. Se ha demostrado que la RCP en el EOS no difiere significativamente entre diversas composiciones.

5 Ejemplo 2: Efecto de la concentración de ácido gálico sobre la estabilización de ¹²³I-IBZM.

10 Se preparó ¹²³I-IBZM en EtOH como en el Ejemplo 1. Se preparó una pequeña serie de disoluciones de ¹²³I-IBZM: a cada vial se añadieron 120 µl de ¹²³I-IBZM en EtOH (925 MBq/cm³) y posteriormente 1,38 ml de disolución tampón de fosfato acuoso que contenía un estabilizante, de tal manera que el contenido de etanol resultante fue 8% y la concentración radiactiva en el momento de la calibración fue 74 MBq/cm³ (2 mCi/ml). Se conservaron los viales a temperatura ambiente y se determinó la RCP a las 24 y 46 horas después de la dilución con tampón de fosfato. En la Tabla 2 se ofrecen los resultados:

Tabla 2: Efecto de la concentración de GA sobre la estabilización de ¹²³I-IBZM.

Vial	Concentración de estabilizante en tampón	Concentración radiactiva (en el momento de la calibración)	pH	RCP (% de IBZM) con el tiempo	
				24 h	46 h
Q	0,05% de AA [§]	20 MBq en 0,25 ml	5,8	95,5	95,3
A	0,05% de AA [§]	111 MBq en 1,5 ml	5,8	96,3	96,0
B	0,06% de GA	111 MBq en 1,5 ml	6,1	97,5	97,3
C	0,13% de GA	111 MBq en 1,5 ml	6,2	98,0	97,5
D	0,20% de GA	111 MBq en 1,5 ml	6,1	98,1	97,8
E	0,34% de GA	111 MBq en 1,5 ml	6,1	98,0	97,9

donde: AA = ácido ascórbico y GA = ácido gálico.

[§] La disolución madre de AA no fue esterilizada.

15 Ejemplo 3: Efecto de disoluciones madre esterilizadas sobre la estabilización de ¹²³I-IBZM con ácido gálico.

Se prepararon disoluciones madre de los estabilizantes mostrados, se purgaron con gas argón y después se sellaron bajo argón en un vial de cierre con septo con un tapón de caucho revestido de Teflon™.

Se esterilizaron las disoluciones mediante tratamiento en autoclave durante 15 minutos a 121°C, y después se dejaron enfriar a temperatura ambiente antes de su uso.

20 Se preparó una pequeña serie de disoluciones de ¹²³I-IBZM: se añadió a cada vial ¹²³I-IBZM en EtOH (925 MBq/cm³) y posteriormente una disolución de tampón de fosfato acuoso que contenía un estabilizante tal como se especifica en la Tabla 3 (a continuación), de manera que el contenido de etanol resultante fue 8% y la concentración radiactiva en el momento de la calibración fue 74 MBq/cm³ (2 mCi/ml). Se determinó la RCP de cada vial 3 horas después de la preparación y después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 51 horas.

Tabla 3.

Vial	Actividad (mCi)	Concentración de estabilizante en tampón	pH	RCP (% de IBZM) con el tiempo	
				3 h	51 h
C	3,75	0,05% de GA	5,8	99,1	97,5
D	3,75	0,10% de GA	5,6	99,2	97,7
Q	0,5	0,05% de AA	5,7	98,6	94,2
S	5,0	0,05% de AA	5,7	98,6	93,0

donde: AA = ácido ascórbico y GA = ácido gálico.

Ejemplo 4: Efecto de la concentración de ácido gálico en la disolución madre sobre la estabilización de ^{123}I -IBZM.

Paso (a): Disoluciones de ácido gálico.

- 5 Se dividió una disolución (300 ml) de tampón de fosfato en 6 viales de 50 ml cada uno con diversas cantidades de ácido gálico, correspondientes a concentraciones peso/volumen de 0%, 0,024%, 0,050%, 0,10%, 0,20% y 0,39%. Se comprobó el pH, y en caso necesario se ajustó mediante la adición de NaOH para obtener un pH de 5,8 ($\pm 0,1$). Se taparon los viales con tapones de goma revestidos de Teflon™ y se esterilizaron durante 15 minutos a 121°C.

Paso (b): Disoluciones de ^{123}I -IBZM.

- 10 Se dividió en 6 viales una disolución etanólica de ^{123}I -IBZM (concentración de actividad en REF: 925 MBq/ml (25 mCi/ml)) y a cada uno se añadió una parte alícuota de las 6 disoluciones de ácido gálico en tampón del paso (a) para obtener una disolución final con un contenido de actividad total de 185 MBq (5 mCi), con una RAC de 74 MBq/ml (2 mCi/ml) y un contenido de etanol de 8%. Se taparon los viales con un tapón de caucho revestido de Teflon™ y se conservaron a temperatura ambiente. Se midió la RCP en diversos puntos temporales después del EOS. En la Figura 1 se muestran resultados representativos.

Ejemplo 5: Efecto estabilizante de ácido gálico sobre ^{123}I -mIBG en tampón de fosfato.

- 20 Se prepararon dos series de 5 viales de disoluciones de ^{123}I -mIBG: se añadió a cada vial una alícuota de 0,5 cm³ de ^{123}I -mIBG en tampón de fosfato (sin estabilizante) recién preparada (360 MBq/cm³) y posteriormente una parte alícuota de 2,0 cm³ de una disolución acuosa de tampón de fosfato que contenía un estabilizante tal como se especifica en la Tabla 4 (a continuación), seguido de mezclado. Las mezclas finales no fueron esterilizadas por calor. La actividad total por vial fue 185 MBq, con una RAC de 74 MBq/ml. La actividad específica fue 992 GBq/g de mIBG base. Los viales A1 a E1 se almacenaron a 40°C y los viales A2 a E2 a 20°C. Se determinó la RCP en la EOS (final de síntesis, por sus siglas en inglés) y 3, 20 y 45 horas después. En la Tabla 5 se ofrecen los resultados:

Tabla 4: Disoluciones tampón de fosfato (pH 6)

Tampón	Concentración de estabilizante
A	1% de alcohol bencílico
B	sin estabilizante
C	0,03% de GA
D	0,06% de GA
E	0,13% de GA

25

ES 2 527 531 T3

Tabla 5: Estabilización de ¹²³I-MIBG con alcohol bencílico y ácido gentísico

Vial	Concentración de estabilizante en tampón	RCP (% de mIBG) con el tiempo (horas)			
		Almacenamiento a 20°C			
		EOS	EOS + 3 h	EOS + 20 h	EOS + 45 h
A2	0,8% de alcohol bencílico	99,7	99,5	98,8	98,1
B2	sin estabilizante	99,6	98,8	95,6	93,2
C2	0,024% de GA	99,7	99,5	98,2	97,6
D2	0,048% de GA	99,7	99,5	98,7	98,3
E2	0,104% de GA	99,7	99,5	99,2	99,0

Vial	Concentración de estabilizante en tampón	RCP (% de mIBG) con el tiempo (horas)			
		Almacenamiento a 40°C			
		EOS	EOS + 3 h	EOS + 20 h	EOS + 45 h
A1	0,8% de alcohol bencílico	99,7	99,5	98,6	98,2
B1	sin estabilizante	99,6	98,3	94,0	92,0
C1	0,024% de GA	99,7	99,3	98,1	97,2
D1	0,048% de GA	99,7	99,5	98,6	98,3
E1	0,104% de GA	99,7	99,6	99,0	98,9

REIVINDICACIONES

1. Una composición radiofarmacéutica estabilizada que comprende 3 componentes:
- (i) un compuesto sintético no péptido que está dirigido a un sitio dentro del cuerpo de un mamífero cuando se administra *in vivo*, que está marcado con ^{123}I ;
- 5 (ii) un estabilizante que comprende ácido gentísico o una sal del mismo con un catión biocompatible en una cantidad eficaz para estabilizar contra radiólisis dicho compuesto sintético marcado con ^{123}I , en donde el único estabilizante presente es ácido gentísico o una sal del mismo con un catión biocompatible;
- (iii) un medio vehiculante biocompatible acuoso;
- 10 en donde la concentración radiactiva del ^{123}I en el medio se sitúa en el intervalo 8 a 1.000 MBq/cm³ y el pH del medio vehiculante biocompatible se sitúa en el intervalo de 4,5 a 8,5;
- con la salvedad de que cuando el compuesto sintético que está dirigido a un sitio dentro del cuerpo de mamífero es *meta*-yodobencilguanidina, el pH del medio vehiculante biocompatible se sitúa en el intervalo de 5,0 a 8,5.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto sintético está dirigido al cerebro o al corazón cuando se administra *in vivo* al cuerpo de mamífero.
- 15 3. La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto sintético está dirigido a un receptor biológico, enzima o transportador biológico *in vivo*.
4. La composición según la reivindicación 3, donde el compuesto sintético es IBZM.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el ^{123}I está unido covalentemente a un grupo fenilo o un grupo vinilo del compuesto sintético.
- 20 6. La composición según la reivindicación 5, donde el grupo fenilo está sustituido con uno o más grupos activantes (X^a) donde X^a está seleccionado de: -OH y -NH₂.
7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el estabilizante comprende ácido gentísico o gentisato de sodio.
- 25 8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el medio biocompatible comprende una disolución acuosa.
9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde se proporciona la composición en una jeringa o recipiente adecuado.
10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde se proporciona la composición en un ambiente del cual se ha eliminado gas oxígeno.
- 30 11. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la concentración del estabilizante en el medio se sitúa en el intervalo de 0,02 a 1,0% peso/volumen.
12. Un método de preparación de la composición radiofarmacéutica estabilizada según las reivindicaciones 1 a 11, que comprende mezclar las siguientes disoluciones estériles:
- 35 (i) el compuesto sintético marcado con ^{123}I del componente (i) según las reivindicaciones 1 a 6 en un medio vehiculante biocompatible;
- (ii) una parte alícuota de una disolución madre estéril de estabilizante que comprende el estabilizante de ácido gentísico del componente (ii) según la reivindicación 1 o la reivindicación 7 en un medio vehiculante biocompatible en un ambiente del cual se ha eliminado gas oxígeno;
- 40 en donde la concentración radiactiva del producto radiofarmacéutico con ^{123}I en el medio mixto resultante se sitúa en el intervalo de 8 a 1.000 MBq/cm³ y el pH del medio vehiculante biocompatible en la composición radiofarmacéutica resultante se sitúa en el intervalo de 4,5 a 8,5.
13. Una disolución madre estéril de estabilizante adecuada para uso en el método según la reivindicación 12 que comprende el estabilizante de ácido gentísico del componente (ii) según la reivindicación 1 o la reivindicación 7 en un medio vehiculante biocompatible en un ambiente del cual se ha eliminado gas oxígeno.
- 45 14. La disolución madre según la reivindicación 13, que se proporciona en una jeringuilla o recipiente adecuado en donde el gas del espacio de cabeza es un gas químicamente no reactivo.
15. La disolución madre según las reivindicaciones 13 ó 14, que se esteriliza mediante un procedimiento de

esterilización por calor.

16. La disolución madre según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, que es incolora.

5 17. Uso de ácido gentísico o una sal del mismo con un catión biocompatible como el único estabilizante presente para estabilizar contra radiólisis un compuesto sintético marcado con ^{123}I en disolución en un medio vehiculante biocompatible acuoso según las reivindicaciones 1 a 11, en donde la concentración radiactiva del ^{123}I en el medio se sitúa en el intervalo 8 a 1.000 MBq/cm³ y el pH de dicho medio vehiculante biocompatible se sitúa en el intervalo de 4,5 a 8,5.

18. El uso según la reivindicación 17, en donde la disolución está en una forma adecuada para administración a seres humanos como un producto radiofarmacéutico.

10

Figura 1: Efecto de la concentración de estabilización de ^{123}I -IBZM sobre la pureza radioquímica en distintos momentos después de la preparación

