

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 441**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2008 E 08804462 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2190484**

54 Título: **Composición radiofarmacéutica mejorada**

30 Prioridad:

21.09.2007 GB 0718386
21.09.2007 US 974089 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

VEGGELAND, JANNE;
MADSEN, GRETHE KARIN y
HEMSTAD, STIG

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 562 441 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 mejorada

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición radiofarmacéutica mejorada. Específicamente, la invención se refiere a una composición radiofarmacéutica que comprende ^{99m}Tc -tetrofosmina.

Descripción de la técnica relacionada

10 Los radiofármacos para imagenología *in vivo* basados en el radioisótopo tecnecio-99m (^{99m}Tc) son conocidos por una variedad de aplicaciones clínicas, incluyendo estudios funcionales (p.ej. renales) y estudios de perfusión (especialmente de corazón y cerebro). El radioisótopo ^{99m}Tc tiene una semivida de 6 horas, de tal modo que los radiofármacos de ^{99m}Tc se preparan habitualmente poco antes del uso a partir de los denominados "kits".

15 Estos kits para la preparación de radiofármacos de ^{99m}Tc permiten al usuario mantener disoluciones madre de viales liofilizados no radiactivos que contienen los reactantes necesarios, que se diseñan para reconstituirse con ^{99m}Tc -pertechnetato (TcO_4^-) a partir de un suministro de ^{99m}Tc , dando el radiofármaco de ^{99m}Tc estéril deseado de manera sencilla. Se obtiene una disolución estéril de ^{99m}Tc -pertechnetato en disolución salina isotónica mediante elución de un generador de tecnecio con disolución salina, como es conocido en la materia.

Los kits para la preparación de radiofármacos de ^{99m}Tc contienen típicamente:

- (i) un ligando que forma un complejo metálico con ^{99m}Tc ,
- (ii) un agente reductor biocompatible capaz de reducir el pertechnetato, concretamente Tc(VII) , al menor estado de oxidación del producto complejo metálico de ^{99m}Tc deseado.

20 El agente reductor biocompatible para ^{99m}Tc -pertechnetato es típicamente el ión estannoso, concretamente Sn(II) . El kit puede contener excipientes adicionales, tales como agentes quelantes débiles (p.ej., gluconato, glucoheptonato, tartrato, fosfonato o EDTA); estabilizantes; agentes de ajuste del pH; tampones; solubilizantes o agentes de carga (tales como manitol, inositol, hidrogenocarbonato de sodio o cloruro de sodio) para facilitar el manejo y liofilización de los componentes del kit. Para facilitar el almacenamiento y distribución, se suministran habitualmente los kits no radiactivos liofilizados en un vial estéril con cierre. La formulación liofilizada permite también una reconstitución sencilla por los usuarios finales con ^{99m}Tc -pertechnetato estéril en disolución salina, dando el radiofármaco de ^{99m}Tc inyectable estéril deseado para uso humano. La vida útil del kit de tecnecio no radiactivo puede ser de varios meses.

30 Los radiofármacos se administran rutinariamente mediante jeringuillas de calidad clínica desechables, que están compuestas típicamente por plástico. Es conocido que puede aparecer un suministro incompleto de radiofármaco debido a la adsorción del radiofármaco en las superficies con las que entra en contacto durante la preparación para inyección, incluyendo la superficie de la jeringuilla. Es una consecuencia indeseada la reducción de la actividad inyectada. Esto puede conducir a una radiactividad insuficiente en la dosis inyectada, y necesitar así la preparación de una muestra de mayor actividad con la consecuencia indeseable de una exposición a la radiación aumentada durante la preparación. Por lo tanto, está claro que debería minimizarse la adsorción del radiofármaco. Un radiofármaco particular conocido por adsorberse en jeringuillas de calidad clínica desechables es la ^{99m}Tc -tetrofosmina, y una serie de estudios han evaluado este fenómeno.

40 Bartosch *et al.* (1998 Eur. J. Nuc. Med. 25(9) pág. 1333-5) han investigado la retención de ^{99m}Tc -tetrofosmina en Myoview™ reconstituido sobre jeringuillas de plástico desechables de 2 ml que se obtuvieron de Henke Sass Wolf GmbH. En estas jeringuillas, se ha encontrado que el valor máximo medido para la retención de ^{99m}Tc -tetrofosmina era de aproximadamente un 5 % después de 30 minutos de almacenamiento en la jeringuilla.

45 En otro estudio, se compararon en diversas marcas de jeringuillas de plástico desechables la actividad residual de varios radiofármacos usados habitualmente (Gunaskera *et al.* 1996 J. Nuc. Med. 23, pág. 1250 y 2001, Nuc. Med. Comm. 22, pág. 493-497). Este estudio demostró que la cantidad de unión de ^{99m}Tc -tetrofosmina a Myoview reconstituido varía considerablemente dependiendo de la marca de jeringuilla. Por ejemplo, se observó una unión reducida de ^{99m}Tc -tetrofosmina a jeringuillas desechables Braun (~6 %) en comparación con Becton-Dickinson (~30 %) y Sherwood (~16 %) después de 30 minutos en la jeringuilla. Se demostró la confirmación de esta variabilidad en un análisis adicional de la adsorción de ^{99m}Tc -tetrofosmina en Myoview™ reconstituido sobre jeringuillas de plástico desechables de 2 ml (Jansson *et al.* 1998 J. Nuc. Med. Technol. 26, pág. 196-9). Este estudio encontró una unión reducida de ^{99m}Tc -tetrofosmina a jeringuillas desechable Braun Injekt (~3 %) en comparación con las jeringuillas desechables Becton-Dickinson Discardit (~8 %), Cordan Once (~15 %) y Becton-Dickinson Plastipak (~22 %), en ese orden.

50 Para superar el problema de la alta adsorción de ^{99m}Tc -tetrofosmina en ciertos tipos de jeringuillas desechables, una solución sería prescribir que se usaran tipos de jeringuilla particulares para la administración de ^{99m}Tc -tetrofosmina. Sin embargo, dado que habrá un cierto grado de variabilidad entre lotes incluso para un tipo de jeringuilla particular,

sería también razonable suponer que aparecería una adsorción variable de lote a lote con el mismo tipo de jeringuilla. Por lo tanto, sería preferible tener una solución accesible con cualquier lote de cualquier tipo de jeringuilla de modo que los hospitales y radiofarmacias no tuvieran que alterar sus métodos de preparación preferidos. La reducción de la actividad retenida para todos los tipos de jeringuilla sería ventajosa.

5 El kit Myoview™ es un vial de 10 ml que contiene la formulación liofilizada:

Tetrofosmina	0,23 mg
Cloruro estannoso dihidratado	30 µg
Sulfosalicilato de sodio	0,32 mg
D-gluconato de sodio	1,0 mg
10 Hidrogenocarbonato de sodio	1,8 mg
pH de reconstitución	8,3-9,1,

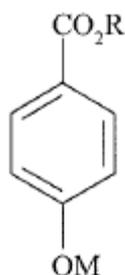
que se sella bajo atmósfera de gas nitrógeno USP/NF en un vial de vidrio de 10 ml que, tras reconstitución con inyección estéril de pertecnetato de sodio (^{99m}Tc) USP/Ph.Eur., procura una disolución que contiene el radiofármaco de imagenología cardíaca ^{99m}Tc-tetrofosmina. La concentración molar de tetrofosmina variará dependiendo del volumen de reconstitución. Cuando se reconstituye según las instrucciones del fabricante (folleto del paquete), el volumen usado para reconstituir la formulación de Myoview™ liofilizado está en el intervalo de 4-8 ml. Esto proporciona una concentración molar máxima de tetrofosmina 0,15 mM (tetrofosmina 1 M= 382,45 g/l).

15

Es otra versión comercialmente disponible de Myoview™ una presentación lista para inyectar o “conjugada”, que ha estado a la venta en Japón desde 1997. Esta forma “conjugada” comprende el complejo de tecnecio de ^{99m}Tc-tetrofosmina preformado en una disolución acuosa en una jeringuilla-vial, concretamente un vial con émbolo y aguja separados que se diseña para ensamblarse fácilmente, dando una jeringuilla que contiene el radiofármaco. La disolución “conjugada” Myoview™ contiene tetrofosmina a una concentración de 0,14 mg/ml (0,37 mM) y ácido ascórbico a una concentración de 1,36 mg/ml (7,7 mM). La relación molar de tetrofosmina:ácido ascórbico en esta formulación es por lo tanto de 0,05:1,0.

20

25 El documento WO 2002/053192 describe una formulación del radiofármaco de ^{99m}Tc estabilizada que comprende un complejo metálico de ^{99m}Tc. Este kit difiere del kit Myoview™ estándar en que incluye también un radioprotector así como un conservante antimicrobiano. El radioprotector se selecciona de ácido ascórbico, ácido para-aminobenzoico y ácido genticónico. El conservante antimicrobiano es un parabeno de la siguiente fórmula:



30 en la que R es alquilo C₁₋₄ y M es H o un catión biocompatible. El documento WO 2002/053192 enseña que cuando el radiofármaco de ^{99m}Tc es Myoview™ y el radioprotector es ácido ascórbico, el ácido ascórbico está presente en el intervalo de 0,4 a 1,5 mg/cm³ (2,5 a 10 mM). Los ejemplos experimentales del documento WO 2002/053192 enseñan una composición radiofarmacéutica que comprende ^{99m}Tc-tetrofosmina que tiene una relación molar de tetrofosmina a ácido ascórbico de aproximadamente 0,045:1,0.

35 En el documento WO 2006/064175, se proporciona un kit Myoview™ que comprende un radioprotector elegido de ácido ascórbico o una sal del mismo con un catión biocompatible. Para el ácido ascórbico, se da a conocer un intervalo de concentración adecuada como 0,05 a 100 mg/cm³ (o 0,28 a 568 mM), con un intervalo preferido de 0,2 a 10 mg/cm³ (1,14 a 57 mM), y un intervalo más preferido de 0,4 a 1,5 mg/cm³ (2,5 a 10 mM). En los ejemplos experimentales del documento WO 2006/064175, se enseña una relación molar de tetrofosmina a ácido ascórbico de aproximadamente 0,06: 1,0, que es de una magnitud similar a la enseñada por el documento WO 2002/053192.

40 Los presentes investigadores han encontrado ahora que la actividad retenida de ^{99m}Tc-tetrofosmina sobre ciertas jeringuillas de plástico desechables para la formulación ejemplificada por el documento WO 2006/064175 era inaceptablemente alta (20 a 25 %). El problema resuelto por la presente invención es proporcionar una formulación de tetrofosmina estabilizada con ascorbato que tenga una actividad retenida aceptable sobre diversas jeringuillas de plástico de calidad clínica de ^{99m}Tc-tetrofosmina en la composición radiofarmacéutica reconstituida.

45

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición del radiofármaco ^{99m}Tc -tetrofosmina que comprende tetrofosmina y un radioprotector a un intervalo particular de relaciones molares. Se proporcionan también un kit y un kit multidosis para la preparación de la composición radiofarmacéutica de la invención, así como un proceso para la preparación de dosis unitarias múltiples de pacientes de la composición radiofarmacéutica y una dosis unitaria de la composición radiofarmacéutica.

Descripción detallada de la invenciónCOMPOSICIÓN RADIOFARMACÉUTICA

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

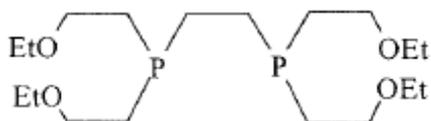
- (i) el complejo de ^{99m}Tc de tetrofosmina en un portador biocompatible;
- (ii) tetrofosmina; y,
- (iii) un radioprotector elegido de ácido ascórbico o una sal del mismo con un catión biocompatible;

en la que la relación molar de tetrofosmina a radioprotector está en el intervalo de 0,2:1,0 a 1,0:1,0.

La frase "la relación molar de tetrofosmina a radioprotector" como se usa en la presente memoria hace referencia a la relación de la concentración molar de tetrofosmina total en la composición radiofarmacéutica. El término "tetrofosmina total" significa la suma de tetrofosmina complejada con ^{99m}Tc más tetrofosmina no complejada, concretamente la suma de (i) y (ii) anteriores.

El término "radiofármaco" es un término bien conocido por el especialista en la materia de la medicina nuclear. La mayoría de los radiofármacos se usan para imagenología *in vivo*, y comprenden un radionucleido que tiene emisiones adecuadas para detección, típicamente mediante tomografía computerizada de emisión monofotónica (SPECT) o tomografía de emisión positrónica (PET). Dicho radionucleido, junto con un portador biocompatible en una forma adecuada para administración a mamíferos, es una "composición radiofarmacéutica". Véase el "Handbook of Radiopharmaceuticals" (Welch & Redvanly, Eds. Wiley 2003) para una visión general de los radiofármacos, y en particular las páginas 329 y 530 en las que se discute específicamente la ^{99m}Tc -tetrofosmina.

Se entiende por el término "tetrofosmina" el agente quelante difosfina sustituido con éter 1,2-bis[bis(2-etoxietil)fosfino]etano mostrado:



que se usa en el kit de ^{99m}Tc comercial para la preparación de ^{99m}Tc -tetrofosmina, concretamente $^{99m}\text{Tc}(\text{O})_2(\text{tetrofosmina})_2^+$, llamado Myoview™ (GE Healthcare). La tetrofosmina puede prepararse como se describe por Chen *et al.* (Zhong. Heyix. Zazhi 1997; 11(1): 13-15) o Reid *et al.* (Synth. Appl. Isotop. Lab. Comp. 2000; vol. 7: 252-255). La síntesis habitual implica preparar en primer lugar 1,2-bis(fosfino)etano o $\text{H}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PH}_2$, seguido de la adición de radicales libres de etilviniléter en exceso usando un iniciador de radicales libres como se describe en el Ejemplo 1.

Un "portador biocompatible" es un fluido, especialmente un líquido, en que se suspende o disuelve el radiofármaco, de tal modo que la composición sea fisiológicamente tolerable, concretamente pueda administrarse sin toxicidad ni molestias indebidas.

El portador biocompatible es adecuadamente un portador líquido inyectable tal como agua exenta de pirógenos estéril para inyecciones; una disolución acuosa de una o más sustancias de ajuste de la tonicidad (p.ej., sales de cationes plasmáticos con contraiones biocompatibles), azúcares (p.ej. glucosa o sacarosa), alcoholes de azúcar (p.ej., sorbitol o manitol), glicoles (p.ej. glicerol) u otros materiales de poliol no iónicos (p.ej., polietilenglicoles, propilenglicoles y similares). El portador biocompatible puede comprender también disolventes orgánicos biocompatibles tales como etanol. Dichos disolventes orgánicos son útiles para solubilizar más compuestos o formulaciones lipófilos. Preferiblemente, el portador biocompatible es agua exenta de pirógenos para inyecciones, disolución salina isotónica o una disolución acuosa de etanol. El portador biocompatible comprende preferiblemente un disolvente acuoso, y lo más preferiblemente comprende disolución salina isotónica.

Se entiende por el término "radioprotector" un compuesto que inhibe las reacciones de degradación, tales como procesos redox, al atrapar radicales libres altamente reactivos, tales como radicales libres que contienen oxígeno que surgen de la radiólisis del agua. Los radioprotectores de la presente invención se eligen adecuadamente de

ácido ascórbico y sales del mismo con un catión biocompatible.

5 Se entiende por el término “catión biocompatible” un contraión cargado positivamente que forma una sal con un grupo aniónico ionizado cargado negativamente, en que dicho contraión cargado positivamente es también no tóxico a la dosificación requerida y por ello adecuado para administración al cuerpo de 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, lo más preferiblemente sodio.

El radioprotector preferido es ácido ascórbico. La relación molar de tetrofosmina a ácido ascórbico está en el intervalo de 0,2:1,0 a 1,0:1,0.

10 La composición radiofarmacéutica opcionalmente puede comprender adicionalmente componentes adicionales tales como un reductor biocompatible, un agente de ajuste del pH, transquelante o carga.

15 Se entiende por el término “reductor biocompatible” un agente reductor adecuado para la reducción de pertechnetato Tc(VII) a estados de oxidación menores del tecnecio, que es no tóxico a la dosificación requerida y por ello adecuado para administración al cuerpo de mamífero, especialmente el cuerpo humano. Dichos reductores adecuados incluyen: ditionito de sodio, bisulfito de sodio, ácido ascórbico, ácido formamidinosulfínico, ión estannoso Fe(II) o Cu(I). El reductor biocompatible es preferiblemente una sal estannosa tal como cloruro estannoso o tartrato estannoso.

20 El término “agente de ajuste del pH” significa un compuesto o mezcla de compuestos útiles para asegurar que el pH de la composición radiofarmacéutica está dentro de límites aceptables (aproximadamente pH 4,0 a 10,5) para administración a seres humanos o mamíferos. Dichos agentes de ajuste del pH adecuados incluyen tampones farmacéuticamente aceptables tales como tricina, fosfato o TRIS [concretamente, tris(hidroxiometil)aminometano], y bases farmacéuticamente aceptables tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o mezclas de los mismos. Es un agente de ajuste del pH preferido para la composición radiofarmacéutica de la presente invención el bicarbonato de sodio

25 Un “transquelante” es un compuesto que reacciona rápidamente formando un complejo débil con tecnecio, que se desplaza entonces por el ligando. Esto minimiza el riesgo de formación de tecnecio hidrolizado reducido (THR) debido a que la rápida reducción del pertechnetato compite con la complejación del tecnecio. Son aquellos transquelantes adecuados las sales de ácidos orgánicos con un catión biocompatible, especialmente “ácidos orgánicos débiles” que tienen un pKa en el intervalo de 3 a 7. Son aquellos ácidos orgánicos débiles adecuados ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido benzoico, fenoles o ácidos fosfónicos. Por ello, son sales adecuadas acetatos, citratos, tartratos, gluconatos, glucoheptonatos, benzoatos, fenolatos o fosfonatos. Son aquellas sales preferidas tartratos, gluconatos, glucoheptonatos, benzoatos o fosfonatos, lo más preferiblemente fosfonatos, lo más especialmente difosfonatos. Es aquel transquelante preferido una sal de ácido glucónico con un catión biocompatible, especialmente gluconato de sodio. Es un transquelante preferido adicional el ácido 5-sulfosalicílico o sal del mismo con un catión biocompatible. Pueden usarse dos o más transquelantes en combinación, y la composición radiofarmacéutica de la presente invención comprende lo más preferiblemente una combinación de 5-sulfosalicilato de sodio (SSA) y gluconato de sodio. Es una ventaja del SSA que actúa también como radioprotector, facilitando así la reducción de la cantidad de ácido ascórbico en la composición radiofarmacéutica mientras se mantiene un radiomarcaje, pureza radioquímica y estabilidad después de preparación satisfactorios. Se cree que el SSA aumentado da como resultado un efecto secuestrante aumentado ya que el SSA secuestra los radicales hidroxilo del mismo modo que lo hace el ácido ascórbico. Además, el SSA puede incorporarse fácilmente mediante el uso de tetrofosmina-SSA como material de partida. El SSA está preferiblemente presente en la composición radiofarmacéutica de la invención a una relación molar con ácido ascórbico de entre 0,15:1,0 y 0,4:1,0. Preferiblemente, la relación de SSA a ácido ascórbico está en el intervalo de 0,6:1,0 a 0,37:1,0, lo más preferiblemente de 0,24:1,0 a 0,37:1,0.

50 Se entiende por el término “carga” un agente de carga farmacéuticamente aceptable que puede facilitar el manejo de material durante la producción de un kit liofilizado para la preparación de la composición radiofarmacéutica de la presente invención. Las cargas adecuadas incluyen sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcares o alcoholes de azúcar hidrosolubles tales como sacarosa, maltosa, manitol o trehalosa. Ciertos agentes de ajuste del pH pueden funcionar también como agentes de carga. Es aquella carga de función dual preferida el bicarbonato de sodio. Los kits preferidos para la preparación de la composición radiofarmacéutica de la presente invención comprenden una carga para facilitar la liofilización. Es aquella carga preferida la carga de función dual bicarbonato de sodio.

Se proporcionan las siguientes ventajas por la composición radiofarmacéutica de la invención:

- 55 (i) actividad retenida reducida en una serie de jeringuillas de plástico de calidad clínica;
- (ii) estabilidad radioquímica mejorada en comparación con composiciones de ^{99m}Tc-tetrofosmina que contienen radioprotector conocidas; y

(iii) pureza radioquímica mejorada en comparación con composiciones de ^{99m}Tc -tetrofosmina conocidas.

5 El Ejemplo 2 analiza la adsorción en jeringuillas de plástico (Becton Dickinson Luer-Lok™ de 3 ml) de radiactividad para composiciones preparadas con formulaciones liofilizadas que tienen relaciones molares de tetrofosmina a ácido ascórbico en el intervalo de la presente invención. Se observó una cantidad aceptable de actividad retenida en la jeringuilla de plástico para todas las formulaciones analizadas.

El Ejemplo 3 demuestra una adsorción aceptable en jeringuillas de plástico con formulaciones englobadas por la presente invención, junto con excelentes valores de pureza radioquímica (PRC) asociada.

10 El Ejemplo 4 demuestra que las características encontradas en el laboratorio pueden reproducirse en la radiofarmacia. Se ha mostrado que una formulación de la presente invención tiene mejores propiedades de adhesión junto con una PRC mejorada en comparación con la formulación de Myoview™ conocida.

15 Una concentración milimolar (mM) es aquella en que 1,0 mM equivale a 0,001 M. La concentración de tetrofosmina en la composición radiofarmacéutica de la invención está preferiblemente en el intervalo de 0,08-0,40 mM, lo más preferiblemente de 0,10-0,20 mM, y lo más especialmente preferible de 0,12 a 0,18 mM. Cuando el radioprotector es ácido ascórbico, la concentración milimolar del radioprotector está preferiblemente en el intervalo de 0,30-0,60 mM, lo más preferiblemente en el intervalo de 0,38-0,57 mM.

20 La concentración de ácido ascórbico en la composición radiofarmacéutica de la presente invención es significativamente menor respecto a la concentración de tetrofosmina en comparación con las composiciones de ^{99m}Tc -tetrofosmina que contienen ácido ascórbico de la técnica anterior. Los presentes inventores han encontrado que, al ser el ácido ascórbico un ácido, tiene que ajustarse la cantidad de agente de ajuste del pH para asegurar que se mantiene el pH óptimo del kit para (i) el radiomarcaje con ^{99m}Tc de tetrofosmina, (ii) la estabilidad después de reconstitución y (iii) la idoneidad para administración al paciente. Las composiciones radiofarmacéuticas se formulan preferiblemente de tal modo que el pH de la disolución en agua o disolución salina sea de 8,0 a 9,2, lo más preferiblemente de 8,0 a 8,6. Se deduce que menos ácido ascórbico en la composición requiere menos ajuste del pH.

25 Cuando se administra a un ser humano la composición radiofarmacéutica de esta invención, la cantidad adecuada de radiactividad para usar está en el intervalo de 150 a 1500 MBq (4-40 mCi) por dosis. Para imagenología cardiaca, cuando se administran inyecciones en reposo y con estrés el mismo día, la primera dosis debería ser de 185-444 MBq (5-12 mCi), seguida de una segunda dosis de 555-1221 MBq (15-33 mCi) procurada aproximadamente 1 a 4 horas más tarde. Por ello, la actividad inicial de ^{99m}Tc en la composición de ^{99m}Tc -tetrofosmina de la presente invención está en el intervalo de 0,2 a 100 GBq por vial, lo que permite una múltiple dosificación de la misma preparación incluso después de permitir la descomposición radiactiva de ^{99m}Tc .

KIT NO-RADIATIVO

35 Es otro aspecto de la presente invención un kit no radiactivo para la preparación de la composición radiofarmacéutica de la invención, comprendiendo dicho kit un envase adecuado que tiene la formulación contenido en el mismo, comprendiendo dicha formulación:

- (i) tetrofosmina;
- (ii) un radioprotector elegido de ácido ascórbico o una sal del mismo con un catión biocompatible; y
- (iii) un reductor biocompatible;

40 en el que la relación molar de tetrofosmina a radioprotector es como se define anteriormente para la composición radiofarmacéutica de la invención.

Para el kit de la invención, los términos "tetrofosmina", "radioprotector", "catión biocompatible" y "reductor biocompatible" y las realizaciones preferidas de los mismos son como se definen anteriormente para la composición radiofarmacéutica.

45 Un "envase adecuado" para uso en el kit de la invención es aquel que no interacciona con ningún componente de la formulación radiofarmacéutica de la invención, permite el mantenimiento de la integridad estéril y permite un gas del espacio de cabeza inerte (p.ej. nitrógeno o argón), mientras que permite también la adición y extracción de disoluciones por la jeringuilla. Dichos envases son preferiblemente ampollas y viales herméticos a líquidos, estando proporcionado el sello por un cierre hermético a líquidos o hermético a gases tal como una tapa, tapón o septo. El más preferido de dichos envases es un vial sellado con septo, en el que el cierre hermético a gases se engasta con un contrasello (típicamente de aluminio). Dichos envases tienen la ventaja adicional de que el cierre puede soportar el vacío si se desea, por ejemplo, para cambiar el gas del espacio de cabeza o disoluciones de degasificación, y puede soportar una sobrepresión, por ejemplo para ayudar a la retirada de la disolución del envase. El sello hermético a gases es adecuado para una punción múltiple con una aguja hipodérmica. Es aquel envase preferido un vial de calidad farmacéutica. El vial está compuesto adecuadamente por un material de calidad farmacéutica,

típicamente vidrio o plástico, preferiblemente vidrio. El vidrio del envase puede estar opcionalmente recubierto para suprimir lixiviaciones del vidrio, como es conocido en la materia. Es uno de dichos recubrimientos preferidos la sílice (SiO_2). Están comercialmente disponibles viales de vidrio de calidad farmacéutica que están recubiertos con sílice de alta pureza en Schott Glaswerke AG y otros suministradores.

5 En una realización preferida, el envase del kit se proporciona con un cierre adecuado para punción con una aguja hipodérmica mientras se mantiene la integridad de sello, en el que dicho cierre está recubierto, en aquellas de sus superficies que están en contacto con los contenidos del envase, con un recubrimiento que comprende copolímero de etileno-tetrafluoroetileno (ETFE) o versiones modificadas del mismo. Las "versiones modificadas" son aquellas comercializadas por Daikyo Seiko como Flurotec™. El recubrimiento es preferiblemente una película que está
10 laminada sobre el cierre, preferiblemente con un grosor en el intervalo de 0,01-0,2 mm. Dichos cierres se describen en el documento WO 2007/148088.

El cuerpo del cierre, distinto del recubrimiento sobre el mismo, está preferiblemente compuesto por un polímero elastomérico sintético. El cuerpo del cierre está compuesto preferiblemente por caucho de butilo clorado o bromado o neopreno, puesto que dichos polímeros tienen una baja permeabilidad al oxígeno. El cuerpo de cierre está
15 compuesto lo más preferiblemente de caucho de butilo clorado.

Los cierres adecuados para uso en el kit de la presente invención están comercialmente disponibles en West Pharmaceutical Services Inc. (www.westpharma.com, 101 Gordon Drive, 25 PO Box 645 Lionville, PA 19341, EE.UU.) o Daikyo Seiko Ltd (38-2 Sumida 3-Chome, Sumida-Ku, Tokio, 131-0031, Japón) y tienen el recubrimiento de ETFE modificado Flurotec™. Es un cierre preferido la serie D21 de Daikyo Seiko. Un cierre de vial preferido de
20 esa serie tiene la configuración V10 F451 W, y la formulación de caucho de clorobutilo designada D21-7S. Los presentes inventores encontraron que para un cierre de vial preferido no había escapes de radioactividad después de 4-30 penetraciones del cierre. Además, la cantidad de radioactividad restante en un cierre de vial preferido era menor de un 0,1 % para viales reconstituidos con 55 GBq/30 ml y 5,5 GBq/15 ml.

Se usa autoclave en la práctica farmacéutica convencional, pero los cierres del kit de la presente invención se esterilizan preferiblemente por irradiación gamma. Esto es debido a que la autoclave deja trazas de humedad residual en el cierre, y para la $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina es muy preferido suprimir el contenido de humedad del cierre.

El kit no radiactivo opcionalmente puede comprender adicionalmente componentes adicionales tales como un agente de ajuste del pH, transquelante o carga, como se define anteriormente.

Preferiblemente, la formulación está presente en el kit en forma liofilizada. El término "liofilizado" tiene el significado convencional, concretamente una composición liofilizada, preferiblemente aquella que se prepara de manera estéril. Los presentes investigadores han indicado que mejoraba la apariencia visual de la torta liofilizada en comparación con la $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina que contiene ácido ascórbico de la técnica anterior al disminuir la cantidad de ácido ascórbico. Se cree que esto es debido a la baja temperatura de transición vítrea del ácido ascórbico (-54 °C), que probablemente reduce la temperatura de transición vítrea de la formulación.

35 En una realización preferida, se introduce la tetrofosmina en la formulación del kit en forma de tetrofosmina-SSA.

KIT MULTIDOSIS

En una realización preferida, el kit de la invención es un kit multidosis. Este "kit multidosis" comprende la formulación de la invención en un envase sellado estéril dotado de un cierre que permita la adición y extracción de disoluciones de tal modo que puedan obtenerse de 4 a 30 dosis unitarias de paciente del radiofármaco $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina a partir
40 de un solo kit multidosis. Los aspectos preferidos del envase y el cierre del kit multidosis son como se proporcionan anteriormente para el kit de la invención.

El kit multidosis tiene que ser suficientemente robusto para soportar niveles significativamente mayores de radiactividad, y también mayores volúmenes de disolución que el kit Myoview™ convencional. Los envases para el vial multidosis son adecuadamente de 20 a 50 cm^3 de volumen, preferiblemente de 20 a 40 cm^3 , lo más
45 preferiblemente de 30 cm^3 .

El kit multidosis comprende suficiente material para múltiples dosis de paciente (p.ej. hasta 100 GBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ por vial), con lo que las dosis unitarias de paciente pueden extraerse por tanto en jeringuillas de calidad clínica a diversos intervalos temporales durante la vida útil viable de la preparación estabilizada para adecuarse a la situación clínica. La dosis unitaria del radiofármaco $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina puede proporcionarse como alternativa en un envase sellado, como se describe anteriormente. El término "dosis unitaria de paciente" o "dosis unitaria" significa una
50 composición radiofarmacéutica de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina que tiene un contenido radiactivo de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ adecuado para imagenología *in vivo* después de administración a un solo paciente. Dichas "dosis unitarias" se describen adicionalmente en un aspecto adicional de la invención (a continuación). Los kits multidosis de la presente invención se formulan para ser adecuados para obtener de 4 a 30, preferiblemente de 6 a 24, de dichas dosis unitarias del radiofármaco $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina de manera reproducible para un intervalo de eluidos del generador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Sin
55 embargo, será posible usar el kit multidosis para dar de 1 a 40, y quizás incluso más de 40 de dichas dosis unitarias.

5 Como se describe en el documento WO 2006/064175, hay ventajas asociadas a un kit multidosis. Un kit multidosis no necesita la etapa de adición de aire en el protocolo de reconstitución, lo que es una ventaja importante. Un kit multidosis permite también tiempos de preparación mucho más rápidos para múltiples preparaciones radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc -tetrofosmina, con una dosis de radiación del operador sustancialmente reducida. Un kit multidosis exhibe también una estabilidad de semivida aumentada de al menos 78 semanas, mientras que el kit Myoview™ convencional tiene una estabilidad de semivida de 37 semanas. Se describen ventajas adicionales de un kit multidosis en el método para la preparación de múltiples dosis descrito a continuación.

En una realización especialmente preferida, el kit multidosis de la invención comprende la siguiente formulación:

Tetrofosmina	1,38-2,07 mg
Cloruro estannoso dihidratado	0,09 mg
Sulfosalicilato de disodio	1,92-2,88 mg
D-Gluconato de sodio	3,0 mg
Hidrogenocarbonato de sodio	11 mg
Ácido ascórbico	2,0-3,0 mg
pH de reconstitución con disolución salina	8,0 a 9,1

10 que se diseña para reconstituirse con hasta 30 ml de eluido de un generador de ^{99m}Tc .

En una formulación de kit multidosis especialmente preferida, se incluyen tetrofosmina, sulfosalicilato de disodio y ácido ascórbico usando 3,0 mg de cada uno de tetrofosmina-SSA y ácido ascórbico como materiales de partida. Como alternativa, pueden usarse como materiales de partida 4,5 mg de tetrofosmina-SSA y 2,0 o 3,0 mg de ácido ascórbico.

15 MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE MÚLTIPLES DOSIS UNITARIAS DE PACIENTES

Es otro aspecto de la invención un proceso para la preparación de múltiples dosis unitarias de pacientes del radiofármaco ^{99m}Tc -tetrofosmina, que comprende:

- (i) la reconstitución del kit multidosis de la invención con una disolución estéril de ^{99m}Tc -pertechnetato o un primer portador biocompatible seguido por una disolución estéril de ^{99m}Tc -pertechnetato;
- 20 (ii) llevar a cabo opcionalmente la etapa (i) en presencia de un conservante antimicrobiano;
- (iii) permitir que tenga lugar la formación del complejo de ^{99m}Tc -tetrofosmina, dando una solución que comprende un suministro bruto del radiofármaco ^{99m}Tc -tetrofosmina deseado;
- (iv) comprobar opcionalmente la pureza del radiofármaco del suministro bruto de complejo de ^{99m}Tc -tetrofosmina;
- 25 (v) extraer una dosis unitaria del suministro bruto de la etapa (iii) en una jeringuilla o envase adecuado;
- (vi) repetir la etapa (v) con una jeringuilla o envase adicional posteriormente, dando dosis unitarias adicionales.

30 La dosis unitaria para este aspecto de la invención es como se define anteriormente en la memoria descriptiva y se describe más completamente como un aspecto adicional de la invención a continuación. El portador biocompatible y las realizaciones preferidas del mismo para este aspecto de la invención son como ya se han definido en la presente memoria. Es un portador biocompatible preferido para este proceso la disolución salina estéril.

El proceso se lleva a cabo preferiblemente en ausencia de un conservante antimicrobiano.

35 La disolución estéril de ^{99m}Tc -pertechnetato se obtiene preferiblemente a partir de un generador de tecnecio. El contenido radiactivo de ^{99m}Tc -pertechnetato para usar en la etapa (i) está adecuadamente en el intervalo de 0,2 a 100 GBq, preferiblemente de 5 a 75 GBq. La concentración radiactiva de ^{99m}Tc es preferiblemente no mayor de 10 GBq/cm³, lo más preferiblemente no mayor de 2,5 GBq/cm³. Una vez preparado, el suministro bruto del radiofármaco ^{99m}Tc -tetrofosmina deseado tiene una vida útil utilizable de hasta 12 horas

La formación del complejo de ^{99m}Tc -tetrofosmina, concretamente la etapa (iii), se completa normalmente al cabo de 15 minutos a temperatura ambiente.

El proceso de la presente invención tiene las ventajas frente a la alternativa de reconstituir múltiples viales

individuales de 10 ml Myoview™ de que:

- (i) la ^{99m}Tc-tetrofosmina preparada exhibe una adhesión reducida en jeringuillas de plástico desechables;
- (ii) el número de manipulaciones que implican radiactividad (^{99m}Tc-pertecnetato) se reduce significativamente;
- (iii) no es necesaria ninguna etapa de adición de aire;
- 5 (iv) debería ser necesaria solo una única determinación de CC por lote de dosis unitarias, en contraposición con una determinación de CC por dosis;
- (v) el vial bruto se formula de tal modo que la formulación pueda soportar un intervalo de condiciones de eluido de generador de ^{99m}Tc;
- (vi) están implicadas menos etapas, así que la automatización es más sencilla; y
- 10 (vii) son necesarios menos viales de kit no radiactivo, así que se ahorra espacio de almacenamiento en la nevera.

Las consecuencias clave son una adsorción de radiactividad reducida, un tiempo de procesamiento del operador reducido (concretamente eficacia) y una dosis de radiación del operador reducida, que son más sustanciales cuanto mayor es el número de dosis unitarias que se vayan a preparar.

15 DOSIS UNITARIA

La invención proporciona también una dosis unitaria del radiofármaco ^{99m}Tc-tetrofosmina que comprende la composición radiofarmacéutica de la invención que tiene un contenido radiactivo de ^{99m}Tc adecuado para imagenología de un solo paciente.

- 20 La dosis unitaria de paciente es como se define anteriormente en relación con el kit multidosis de la invención, y se proporciona en forma estéril adecuada para administración humana en un envase o jeringuilla adecuados. Dichas jeringuillas son adecuadas para uso clínico y preferiblemente son desechables, de modo que la jeringuilla se usaría solo con un paciente individual. La jeringuilla puede proporcionarse opcionalmente con un blindaje de jeringuilla para proteger al operador de la dosis de radiación. Están comercialmente disponibles dichos blindajes de jeringuilla radiofarmacéuticos adecuados y comprenden preferiblemente plomo o wolframio, como se describe por Logan (1993, J. Nucl. Med. Technol. 21(3) pág. 167-170).

25 La dosis unitaria del radiofármaco ^{99m}Tc-tetrofosmina puede proporcionarse como alternativa en un envase que tiene un sello que es adecuado para múltiples punciones con una aguja hipodérmica (p.ej., un cierre de sello de septo engastado). La dosis unitaria de la presente invención se suministra preferiblemente en una jeringuilla de calidad clínica, y está dotada lo más preferiblemente de un blindaje de jeringuilla.

- 30 El contenido radiactivo de ^{99m}Tc de la dosis unitaria es adecuadamente de 150 a 1500 MBq (4-40 mCi), preferiblemente de 185 a 1250 MBq (5-34 mCi). Cuando se administran inyecciones en reposo y con estrés el mismo día, la primera dosis debería ser de 185 a 450 MBq (5-12 mCi), seguida de 1 a 4 horas más tarde por una segunda dosis de 550 a 1250 MBq (15-34 mCi). Las composiciones preferidas empleadas en la dosis unitaria son como se describen anteriormente para la composición radiofarmacéutica de la invención.

- 35 La invención se ilustra por los siguientes Ejemplos no limitantes:

Breve descripción de los Ejemplos

El Ejemplo 1 describe la síntesis de tetrofosmina.

- 40 El Ejemplo 2 compara la adsorción de ^{99m}Tc-tetrofosmina en jeringuillas de plástico para formulaciones que tienen concentraciones variables de tetrofosmina, ácido ascórbico e hidrogenocarbonato de sodio. Se obtuvo una reducción significativa de la actividad retenida en las jeringuillas aumentando la cantidad de tetrofosmina en la formulación.

- 45 El Ejemplo 3 compara la adsorción de ^{99m}Tc-tetrofosmina en jeringuillas de plástico para formulaciones que tienen concentraciones variables de tetrofosmina y ácido ascórbico. Aumentar la cantidad de tetrofosmina reduce la cantidad de actividad retenida en las jeringuillas en 2-5 puntos porcentuales (aproximadamente un 20-35 % de reducción de la actividad retenida). La PRC después de 24 horas es ligeramente mejor para muestras que contienen 3 mg de tetrofosmina por vial de 30 ml, indicando que aumentar la cantidad de tetrofosmina-ácido sulfosalicílico hizo posible reducir la cantidad de ácido ascórbico sin comprometer la PRC.

- 50 El Ejemplo 4 compara la adsorción de ^{99m}Tc-tetrofosmina en jeringuillas de plástico Myoview™ y una formulación multidosis de la invención en un entorno radiofarmacéutico. Los resultados eran concordantes entre las dos radiofarmacias. La actividad retenida, 6-12 horas después de la reconstitución, es de 6-12 % para la formulación de la invención cuando se aspira 1,0 ml en la jeringuilla. Para Myoview™, la actividad restante es de 12-15 % cuando

se ensaya en condiciones de laboratorio similares. La formulación reconstituida de la invención tiene por tanto mejores propiedades de actividad retenida en comparación con Myoview™.

Abreviaturas y definiciones

AA	Ácido ascórbico
AIBN	α -Azoisobutironitrilo
BD	Becton Dickinson
ITLC	Cromatografía en capa fina instantánea
PC	Cromatografía en papel
Después de reconstitución	Después de la adición de la disolución radiactiva
CRA	Concentración radiactiva, GBq/ml (mCi/ml)
PRC	Pureza radioquímica
Reconstitución	El proceso de preparación de ^{99m}Tc -tetrofosmina mediante la adición de disolución salina estéril seguida de adición de inyección de ^{99m}Tc -pertechnetato de sodio estéril USP
Actividad retenida	Radiactividad de formulaciones de Myoview reconstituido retenida en las jeringuillas después del vaciado
THR	Tecnecio hidrolizado reducido
Disolución salina	Disolución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %, generador salino
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
Aguja de ventilación	Aguja de ventilación para evitar la sobrepresión en los viales cuando se añaden 30 ml. Usar la aguja Drytec 20G
API	Agua para inyecciones

5 **Materiales**

Material	Fabricante
Jeringuilla BD PrecisionGlide de 3 ml	Becton Dickinson
Escáner de cromatogramas Instant Imager	Packard
Cámara iónica CRC 15R	Canberra
BD Microlance™3, 21G 1 ^{1/2} -Nº 2.	Becton Dickinson
ITLC Pall SG	Pall International
Disolución salina para inyecciones, Ph. Eur.	Accesorio Drytec y disolución salina de TechneLite para la elución del generador TechneLite
Tapones para viales N58	Tapón rojo: pH 701/45 AS y tapón gris D21-7S West Pharmaceuticals
Tira de PC Whatman nº 1	Whatman

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de tetrofosmina

Se efectuaron todas las reacciones y manipulaciones a vacío o bajo atmósfera de nitrógeno exento de oxígeno. Se

secaron los disolventes y se desgasificaron por purga de nitrógeno antes del uso. Se obtuvieron α -azoisobutironitrilo (AIBN) y etilviniléter de BDH y Aldrich respectivamente. Se preparó el bis(difosfino)etano según la bibliografía ("Inorganic Synthesis", vol. 14, 10).

5 Se cargó una botella a presión de Fischer equipada con una barra agitadora de Teflon™ con etilviniléter (5 cm³, 52,3 mmol), bis(difosfino)etano (1 cm³, 10 mmol) y α -azoisobutironitrilo (0,1 g, 0,61 mmol). Se agitó entonces la mezcla de reacción y se calentó a 75 °C durante 16 horas. Después de volver a enfriar a temperatura ambiente, se transfirió el líquido viscoso a un matraz de fondo redondo de 50 cm³. Se efectuó la retirada de materiales volátiles por calentamiento a vacío. El material no volátil obtenido era puro por RMN. Rendimiento: 3,0 g, 80 %.

10 RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,12 (12H, dt, J= 1,16 Hz, 7,15 Hz; OCH₂CH₃), 1,51 (4H, m a; PC₂H₄P), 1,7 (8H; t a, J= 7,4 Hz; PCH₂CH₂OEt), 3,4 (8H, dt, J= 1,16 Hz, 7,15 Hz, OCH₂CH₃), 3,49 (8H; m a; PCH₂CH₂OEt) ppm.

RMN-³¹P: δ -33,17 ppm.

Se convirtió la tetrofosmina en sulfosalicilato de tetrofosmina mediante reacción con 2,3 a 2,5 equivalentes molares de ácido 5-sulfosalicílico a temperatura ambiente en etanol, seguido de recristalización con etanol/éter.

15 **Ejemplo 2: Comparación de formulaciones que tienen concentraciones variables de tetrofosmina, ácido ascórbico e hidrogenocarbonato de sodio**

Se prepararon las siguientes formulaciones liofilizadas:

Muestra	NaHCO ₃		Ácido ascórbico (AA)		Tetrofosmina (T)		T:AA (relación molar)
	mg	mmoles	mg	mmoles	mg	mmoles	
1	11	0,13	3,0	0,017	1,5	0,0039	0,23:1,0
2	11	0,13	7,0	0,040	1,5	0,0039	0,10:1,0
3	24	0,29	7,0	0,040	1,5	0,0039	0,10:1,0
4	11	0,13	5,0	0,028	1,5	0,0039	1,14:1,0
5	11	0,13	3,0	0,017	3,0	0,0078	0,46:1,0
6	11	0,13	7,0	0,040	3,0	0,0078	0,20:1,0
7	24	0,29	7,0	0,040	3,0	0,0078	0,20:1,0
8	11	0,13	5,0	0,028	3,0	0,0078	0,28:1,0

20 Se reconstituyó cada una de estas formulaciones con 30 ml de ^{99m}Tc-pertecnetato (TcO₄⁻) de un generador Drytec™ (GE Healthcare) con una radiactividad de 55 GBq, produciendo una composición radiofarmacéutica que tiene 50 mCi/ml. Se tomaron muestras de 1 ml de la composición radiofarmacéutica en jeringuillas PrecisionGlide de 3 ml (Becton Dickinson). Se almacenaron las jeringuillas en posición vertical durante 6 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Después del almacenamiento, se dispuso cada jeringuilla en un tubo de plástico y se midió la actividad de toda la jeringuilla con la aguja ensamblada en una cámara iónica (Canberra CRC 15R). Se midió la actividad de la jeringuilla vacía en la cámara iónica. Se retiró la aguja y se registró la actividad de la jeringuilla sin aguja. Se ajustaron las actividades por la descomposición y se calculó la actividad retenida. Se encontraron los siguientes resultados

Muestra	Actividad retenida en la jeringuilla (%)
1	9,8
2	10,1
3	10,0
4	10,6
5	7,1
6	7,8

Muestra	Actividad retenida en la jeringuilla (%)
7	7,2
8	6,8

Ejemplo 3: Comparación de formulaciones que tienen concentraciones variables de tetrofosmina y ácido ascórbico

Se prepararon las siguientes formulaciones liofilizadas:

Muestra	NaHCO ₃		Ácido ascórbico (AA)		Tetrofosmina (T)		T:AA (relación molar)
	mg	mmoles	mg	mmoles	mg	mmoles	
9	11	0,13	3,0	0,017	1,5	0,0039	0,23:1,0
10	11	0,13	5,0	0,028	1,5	0,0039	0,14:1,0
11	11	0,13	3,0	0,017	3,0	0,0078	0,46:1,0
12	11	0,13	5,0	0,028	3,0	0,0078	0,28:1,0
13	11	0,13	1,0	0,006	1,5	0,0039	0,65:1,0
14	11	0,13	1,0	0,006	3,0	0,0078	1,3:1,0
15	11	0,13	1,0	0,006	4,5	0,0117	2,0:1,0
16	11	0,13	2,0	0,011	1,5	0,0039	0,35:1,0
17	11	0,13	2,0	0,011	3,0	0,0078	0,70:1,0
18	11	0,13	2,0	0,011	4,5	0,0117	1,06:1,0
19	11	0,13	3,0	0,017	1,5	0,0039	0,23:1,0
20	11	0,13	3,0	0,017	3,0	0,0078	0,46:1,0
21	11	0,13	3,0	0,017	4,5	0,0117	0,69:1,0

5

Se reconstituyeron estas formulaciones, se almacenaron y se midió la actividad como se describe anteriormente para el Ejemplo 2. Se midió la PRC por ITLC y PC en el momento de la reconstitución y a las 24 horas después de la reconstitución. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Muestra	Actividad retenida en la jeringuilla (%)	PRC a las 0 h	PRC a las 24 h
9	13,5	95,9	90,3
10	10,7	95,5	91,7
11	8,3	95,6	92,9
12	8,5	95,6	93,4
13	8,6	95,6	88,4
14	7,5	95,6	91,6
15	7,6	94,0	94,3
16	8,0	93,4	88,7
17	7,5	95,5	92,5
18	5,9	93,6	94,1

Muestra	Actividad retenida en la jeringuilla (%)	PRC a las 0 h	PRC a las 24 h
19	9,1	95,5	90,8
20	6,7	94,7	92,7
21	5,3	95,6	93,1

Ejemplo 4: Comparación radiofarmacológica de Myoview™ con un kit multidosis de la invención

Se prepararon las siguientes formulaciones liofilizadas:

Formulación	Componentes	
Myoview™	Tetrofosmina	0,23 mg
	Cloruro estannoso dihidratado	0,03 mg
	Sulfosalicilato de sodio	0,32 mg
	D-Gluconato de sodio	1,0 mg
	Hidrogenocarbonato de sodio	1,8 mg
	pH para reconstitución con disolución salina	8,3 a 9,1
Kit multidosis de la invención	Tetrofosmina	1,38 mg
	Cloruro estannoso dihidratado	0,09 mg
	Sulfosalicilato de sodio	1,92 mg
	D-Gluconato de sodio	3,0 mg
	Hidrogenocarbonato de sodio	11 mg
	Ácido ascórbico	3,0 mg
	pH para reconstitución con disolución salina	8,3 a 9,1

- 5 Se ensayaron 200 viales de cada formulación en 2 radiofarmacias separadas. Se llevó a cabo la reconstitución de las formulaciones usando ^{99m}Tc -pertechnetato (TcO_4^-) a partir de un generador BMS. Se reconstituyó la formulación de Myoview™ con 10 ml [18,5 GBq (500 mCi)], y se reconstituyó el kit multidosis de la invención con 30 ml [55,5 GBq (1500 mCi)]. Se cargaron jeringuillas PrecisionGlide de 3 ml (Becton Dickinson) con 1,0 ml de formulación reconstituida, evitando las burbujas de aire.
- 10 Se almacenó verticalmente cada jeringuilla cargada durante 6 o 12 horas. Después del almacenamiento, se dispuso la jeringuilla en un tubo de plástico y se midió la actividad de la jeringuilla antes y después de vaciar con la aguja ensamblada, y después de vaciar sin la aguja ensamblada. Se ajustaron los valores de actividad por la descomposición.

Se obtuvieron los siguientes valores para la Farmacia 1:

	Actividad	Almacenamiento	Actividad retenida en la jeringuilla (%)
Myoview™	~1,0 GBq (28 mCi)/ml	6 h	12,2
Kit de la invención	~1,0 GBq (28 mCi)/ml	6 h	6,8
Myoview™	~0,5 GBq (14 mCi)/ml	12 h	14,7
Kit de la invención	~0,5 GBq (14 mCi)/ml	12 h	9,6

ES 2 562 441 T3

Se obtuvieron los siguientes valores para la Farmacia 2:

	Actividad	Almacenamiento	Actividad retenida en la jeringuilla (%)
Myoview™	~1,0 GBq (28 mCi)/ml	6 h	11,4
Kit de la invención	~1,0 GBq (28 mCi)/ml	6 h	6,7
Myoview™	~0,5 GBq (14 mCi)/ml	12 h	14,5
Kit de la invención	~0,5 GBq (14 mCi)/ml	12 h	11,4

REIVINDICACIONES

1. Una composición radiofarmacéutica que comprende:
- (i) el complejo de ^{99m}Tc de tetrofosmina en un portador biocompatible;
 - (ii) tetrofosmina y
- 5 (iii) un radioprotector elegido de ácido ascórbico o una sal del mismo con un catión biocompatible;
- en la que la relación molar de tetrofosmina (i) + (ii) a radioprotector (iii) está en el intervalo de 0,2:1,0 a 1,0:1,0.
2. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un reductor biocompatible.
3. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende adicionalmente un agente de ajuste del pH.
- 10 4. La composición radiofarmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente al menos un transquelante elegido de ácido 5-sulfosalicílico y ácido glucónico o sales de los mismos con un catión biocompatible.
5. La composición radiofarmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el radioprotector es ácido ascórbico.
- 15 6. Una dosis unitaria de paciente del radiofármaco ^{99m}Tc -tetrofosmina, que comprende la composición radiofarmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en un envase o jeringuilla de calidad clínica, en la que el contenido radiactivo de ^{99m}Tc del radiofármaco es adecuado para imagenología de un solo paciente.
7. La dosis unitaria de paciente de la reivindicación 6, que se proporciona en una jeringuilla que tiene un blindaje de jeringuilla para proteger al operario frente a la dosis de radiación.
- 20 8. Un kit no radiactivo para la preparación de la composición radiofarmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo dicho kit un envase adecuado que tiene una formulación contenida en el mismo, comprendiendo dicha formulación:
- (i) tetrofosmina;
 - (ii) un radioprotector elegido de ácido ascórbico o una sal del mismo con un catión biocompatible; y
 - (iii) un reductor biocompatible;
- 25 en el que la relación molar de tetrofosmina a radioprotector es como se define en la reivindicación 1.
9. El kit no radiactivo de la reivindicación 8, en el que dicha formulación está liofilizada.
10. El kit no radiactivo de cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, en el que dicho envase es un envase estéril sellado dotado de un cierre que permite la adición y extracción de disoluciones manteniendo la integridad estéril.
- 30 11. El kit no radiactivo de la reivindicación 10, en el que dicho cierre está recubierto en aquellas de sus superficies que están en contacto con los contenidos del envase con un recubrimiento que comprende copolímero de etileno-tetrafluoroetileno (ETFE) o versiones modificadas del mismo.
12. El kit de cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, que es un kit multidosis formulado de tal modo que puedan obtenerse de 4 a 30 dosis unitarias de paciente del radiofármaco ^{99m}Tc -tetrofosmina a partir de un solo kit multidosis, siendo dicha dosis unitaria como se define en cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7.
- 35 13. El kit de la reivindicación 12, en que el envase es un vial sellado con septo de 20 a 40 cm³ de volumen.
14. Un proceso para la preparación de múltiples dosis unitarias de paciente del radiofármaco ^{99m}Tc -tetrofosmina, que comprende:
- (i) reconstituir el kit multidosis de cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13 con cualquiera de una disolución estéril de ^{99m}Tc -pertechnetato o primero un portador biocompatible seguido de una disolución estéril de ^{99m}Tc -pertechnetato;
 - (ii) llevar a cabo opcionalmente la etapa (i) en presencia de un conservante antimicrobiano;
 - (iii) permitir que tenga lugar la formación del complejo de ^{99m}Tc -tetrofosmina, dando una disolución que comprende un suministro bruto del radiofármaco ^{99m}Tc -tetrofosmina deseado;
- 40
- 45

ES 2 562 441 T3

(iv) comprobar opcionalmente la pureza radioquímica del suministro bruto del complejo de ^{99m}Tc -tetrofosmina;

(v) extraer una dosis unitaria del suministro bruto de la etapa (iii) en una jeringuilla o envase adecuado;

repetir la etapa (v) con una jeringuilla o envase adicional posteriormente, dando dosis unitarias adicionales.

5 15. El proceso de la reivindicación 14, en el que el ^{99m}Tc -pertechnetato usado en la etapa (i) tiene un contenido radiactivo en el intervalo de 0,2 a 100 GBq.