

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 045**

51 Int. Cl.:

C07F 9/50 (2006.01)

C07F 9/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2015** **PCT/EP2015/051699**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015** **WO2015114002**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2015** **E 15703024 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016** **EP 3022215**

54 Título: **Forma estabilizada de tetrofosmina y su uso**

30 Prioridad:

28.01.2014 EP 14152885

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2017

73 Titular/es:

ROTOP PHARMAKA GMBH (100.0%)
Bautzner Landstrasse 400
01328 Dresden, DE

72 Inventor/es:

SCHILLER, EIK

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

ES 2 616 045 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

Forma estabilizada de tetrofosmina y su uso

[0001] Esta invención se refiere a una forma estabilizada de tetrofosmina en el campo de los radiofármacos de diagnóstico, en especial para estudios de perfusión miocárdica en pacientes con arteriopatías coronarias y en oncología.

[0002] Los radiofármacos basados en ^{99m}Tc se usan habitualmente en medicina nuclear de diagnóstico, en especial para la imagenología in vivo (p. ej., por inmunocentelleografía o radiomarcaje). Normalmente se fabrican kits fríos con antelación, de acuerdo con requisitos estrictos de las Directrices de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), que contienen los ingredientes químicos (p. ej., ligandos de coordinación del ^{99m}Tc , conservantes) en forma liofilizada. El isótopo radiactivo ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6 \text{ h}$) se añade a esos kits antes de la aplicación al paciente por inyección intravenosa o subcutánea. Se conocen varios ligandos de coordinación del ^{99m}Tc que contienen átomos de fósforo de coordinación con sustituyentes alquilo y capaces de formar complejos catiónicos de ^{99m}Tc . Una de las estructuras de ligando de ejemplo descrita en el documento EP 0311352 A1 es la siguiente:



[0003] El documento EP 0337654 A2 describe ligandos (L) difosfina de coordinación del ^{99m}Tc , en los que un ejemplo preferido de los mismos es el ligando difosfina funcionalizado con éter 1,2-bis[bis(2-etoxi-etil)fosfino]etano de acuerdo con la fórmula (2), llamado tetrofosmina ("P53"):



que forma una complejo de dioxo-fosfina de tecnecio (V) catiónico dimérico, $[\text{TcO}_2\text{L}_2]^+$ con ^{99m}Tc , útil como agente de imagenología miocárdica.

También se describe que el ^{99m}Tc -tetrofosmina es útil para el diagnóstico de tumores, en particular de cáncer de mama y cáncer de glándulas paratiroides, y para la investigación de la multirresistencia a fármacos (MDR).

[0004] Con respecto al documento EP 0337654 A2 se distribuye un kit que contiene tetrofosmina con el nombre Myoview™ (GE Healthcare). El kit es un kit de un vial que contiene 0,23 mg de tetrofosmina, 0,03 mg de cloruro estannoso dihidrato, 0,32 mg de sulfosalicilato disódico, 1,0 mg de D-gluconato sódico, 1,8 mg de hidrogenocarbonato sódico y nitrógeno como gas protector. De acuerdo con el fabricante, el kit tiene una vida en anaquel de 35 semanas cuando se almacena de 2 °C a 8 °C y protegido de la luz. Sin embargo, debido a la potencial presencia de demasiado nitrógeno gaseoso en el kit de Myoview durante el procedimiento de marcaje, se describieron varias variaciones en la pureza radioquímica del ^{99m}Tc -tetrofosmina [Murray y col., *Nucl. Med. Comm.* 2000, 21, 845-849].

[0005] Se describe una formulación optimizada del kit de tetrofosmina en el documento EP 1345630 B1. Presenta la preparación de Myoview™ 24 (GE Healthcare) que contiene ácido ascórbico (o alternativamente ácido para-aminobenzoico o ácido gentísico) como un radioprotector y un conservante de parabeno como antimicrobiano.

[0006] Otra formulación optimizada del kit de tetrofosmina se describe en el documento EP 1824525 B1. Este kit se dirige principalmente a aumentar la estabilidad después del marcaje del complejo de ^{99m}Tc -tetrofosmina y contiene además ácido ascórbico como estabilizante sin ningún conservante antimicrobiano. Este kit multidosis es un fármaco registrado en EE.UU. con el nombre Myoview™ 30 (GE Healthcare) y contiene 1,38 mg de tetrofosmina, 0,99 mg de cloruro estannoso dihidrato, 1,92 mg de sulfosalicilato disódico, 3 mg de D-gluconato sódico, 11 mg de hidrogenocarbonato sódico y 3 mg de ácido ascórbico. De acuerdo con el documento EP 1824525 B1 el kit Myoview™ 30 (GE Healthcare) tiene una vida en anaquel de 78 semanas cuando se almacena de 2 °C a 8 °C y protegido de la luz.

[0007] El documento WO 2009/037336 A2 se refiere a otra composición de radiofármaco de ^{99m}Tc -tetrofosmina que comprende tetrofosmina y un radioprotector como ácido ascórbico en un intervalo particular de proporciones molares.

[0008] El documento CN 1331081 A describe sales de tetrofosmina que contienen cloruro o bromuro o arilsulfonatos como contraiones con carga negativa, que se pueden usar para preparar una composición

radiofarmacéutica de ^{99m}Tc -tetrofosmina. Estas sales se pueden almacenar hasta 3 meses. De acuerdo con el documento CN 1331081 A, el hidrocloreto de tetrofosmina es un líquido viscoso. Los experimentos de los autores de la presente invención, pusieron de manifiesto que las sales de haluro de las sales de tetrofosmina son aceites higroscópicos, que son complicados de manejar, p. ej., cuando se pesan. Las propiedades aceitosas e higroscópicas del hidrocloreto de tetrofosmina complican su uso en preparaciones farmacéuticas. Los intentos de sintetizar la sal de sulfosalicilato de tetrofosmina fracasaron debido a que el material de partida, el ácido sulfosalicílico, no era soluble en éter en la concentración especificada en el documento CN 1331081 A (3,4 g en 15 ml).

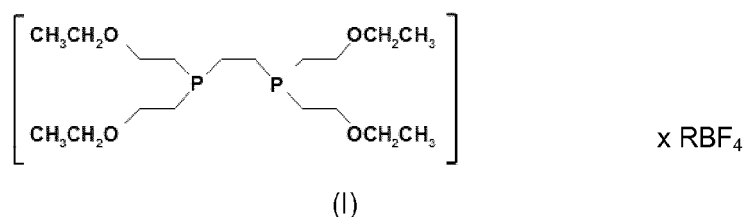
[0009] El documento WO 2007/148088 A2 describe un recubrimiento de copolímero de etileno-tetrafluoroetileno para los envases sellados en los que se proporcionan las composiciones radiofarmacéuticas. El objetivo de esta invención es la reducción del contenido de oxígeno en el espacio de cabeza de las formulaciones de kit liofilizadas y la prevención del filtrado de impurezas por el cierre.

[0010] La tetrofosmina es extremadamente sensible al oxígeno atmosférico, lo que hace complicada la síntesis de la sustancia, así como la fabricación y manipulación del kit, puesto que la sustancia debe manipularse constantemente en una atmósfera exenta de oxígeno.

[0011] La alta pureza y estabilidad son requisitos centrales para los compuestos químicos usados como principios activos en radiofármacos.

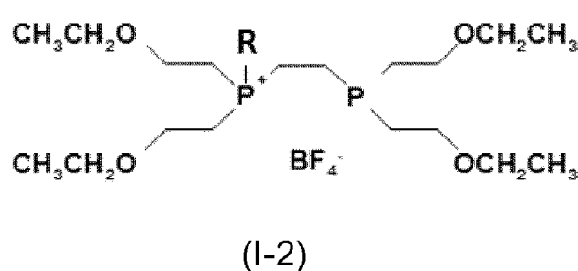
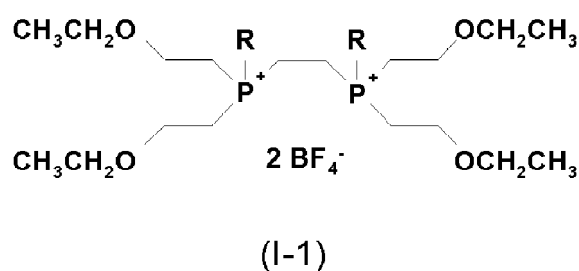
[0012] El objetivo de la invención es principalmente proporcionar formas estabilizadas de la tetrofosmina, que son estables en contacto con el oxígeno y permiten una manipulación más sencilla de la sustancia durante la síntesis, control de calidad y fabricación del kit. Otro objetivo de la invención es proporcionar un kit que contiene una forma estabilizada de tetrofosmina que da como resultado una mayor estabilidad, p. ej., una vida en anaquel prolongada del kit.

[0013] De acuerdo con la presente invención, el objetivo se resuelve por una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la fórmula (I)



en la que x es un número entre 1 y 2, más preferiblemente 1 o 2, mientras que cada R está unido covalentemente a un átomo de fósforo. R se elige de H o se selecciona de restos alquilo de C1 a C3 lineales o ramificados, no sustituidos, sustituidos, preferiblemente R es H.

[0014] Preferiblemente, la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención es una sal seleccionada de las siguientes fórmulas:



o una mezcla de las mismas.

[0015] R es H o se selecciona de restos alquilo de C1 a C3 lineales o ramificados, no sustituidos, sustituidos, preferiblemente R es H, BF_4^- es el anión tetrafluoroborato.

[0016] Preferiblemente, la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la fórmula (I), es la sal de tetrafluoroborato de bis-fosfonio de tetrofosmina.

Ventajosamente una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención es sólida, estable a temperatura ambiente sin ninguna necesidad de almacenamiento en condiciones inertes. Además, la sal de la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención se disuelve rápidamente cuando se pone en contacto con una solución acuosa (p. ej., solución salina, solución de pertecnetato). Preferiblemente la sal estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención se puede volver a transformar rápidamente en el ligando tetrofosmina libre a un pH > 7, más preferiblemente entre 7,5 y 9,0.

[0017] Además, la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención no es de naturaleza

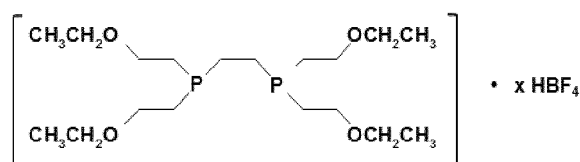
higroscópica por lo que no tiende a aglomerarse o hacerse líquido cuando se expone a la humedad del aire. Al mismo tiempo, la forma estabilizada de tetrofosmina como un sólido estabilizado, se pueden pesar con precisión en condiciones normales de las BPF, p. ej., flujo de aire laminar, sin degradación. De esta forma, el estado agregado sólido de la forma estabilizada de tetrofosmina proporciona ventajosamente la manipulación rápida y fácil en comparación con las formas de tetrofosmina disponibles hasta ahora.

[0018] Además, la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención reacciona directamente con el pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) para formar un complejo de tecnecio- tetrofosmina con alto rendimiento radioquímico $\geq 90\%$ (en conformidad con la monografía de la Farmacopea de Estados Unidos de la ^{99m}Tc -tetrofosmina).

[0019] También se ha encontrado sorprendentemente que el contraión con carga negativa BF_4^- de la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención, no forma ninguna estructura compleja con un ion metálico radiactivo, preferiblemente iones de tecnecio, de modo que el contenido de complejo está por debajo del límite de detección por métodos de análisis.

[0020] Preferiblemente, en una sal de acuerdo con la invención, la relación molar de anión tetrafluoroborato al catión de fosfonio de la tetrofosmina está en el intervalo de 2:1 a 1:1.

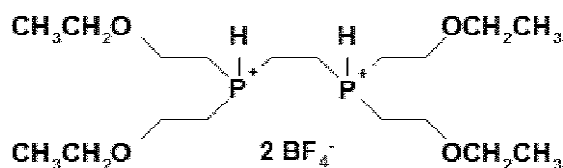
[0021] Preferiblemente, la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención tiene la siguiente fórmula (II):



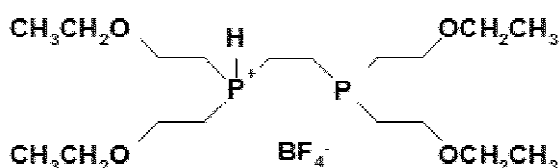
(II)

en donde x es un número entre 1 y 2, más preferiblemente 1 o 2.

[0022] Más preferiblemente, la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención es una sal seleccionada de las siguientes fórmulas:



(II-1)



(II-2)

o una mezcla de las mismas.

[0023] La forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención se obtiene por conversión química de la tetrofosmina con ácido fluorobórico.

[0024] Por lo tanto, la presente invención incluye también un procedimiento para obtener una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención, con las etapas de:

- añadir ácido fluorobórico (llamado también ácido tetrafluorobórico, HBF_4) a la tetrofosmina,
- aislar una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención, de la mezcla de reacción.

[0025] Preferiblemente, la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención se obtiene añadiendo ácido fluorobórico (llamado también ácido tetrafluorobórico; HBF_4) después de completarse la síntesis de la tetrofosmina o a la tetrofosmina disponible en el comercio.

[0026] La tetrofosmina se puede sintetizar en condiciones de sobrepresión y en atmósfera exenta de oxígeno de acuerdo con el documento EP 1824525 B1 (véase el ejemplo 1) o el documento EP 0337654 A2. La síntesis habitual implica hacer reaccionar éter de etilo y vinilo con 1,2-bis(fosfino)etano usando α -azoisobutironitrilo como un iniciador de radicales libres. La tetrofosmina también se puede obtener por síntesis química, tal como las descritas por Reid y col. (*Synth. Appl. Isotop. Lab. Comp.* 2006, 7, 252-255).

[0027] Cuando se añade el ácido fluorobórico (HBF_4), la tetrofosmina o una solución que contiene tetrofosmina debe estar sustancialmente exenta de éteres de enol (como éteres de etilo y vinilo) para evitar reacciones secundarias. Por lo tanto, cuando se usa directamente tetrofosmina después de la síntesis a partir de éter de etilo y

vinilo con 1,2-bis(fosfino)etano, el exceso de éter de etilo y vinilo debe separarse, p. ej., por evaporación.

Por la expresión "sustancialmente exento de éteres de enol" se entiende que el contenido del éter de enol en la tetrofosmina o una solución que contiene tetrofosmina cuando se añade el tetrafluoroborato o ácido fluorobórico, está por debajo del límite de detección por métodos de análisis, preferiblemente por debajo de 1 por ciento, más preferiblemente 0,1 por ciento en peso de la tetrofosmina y por lo tanto no se pueden excluir cantidades en trazas de contaminantes de éter de enol.

[0028] Alternativamente, una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención, se puede obtener cuando se añade un ácido fuerte (p. ej., HCl) a la tetrofosmina o una solución que contiene tetrofosmina. Posteriormente se puede añadir una sal de tetrafluoroborato (p. ej., tetrafluoroborato sódico), y viceversa.

[0029] Preferiblemente, el HBF_4 se añade en forma de una solución acuosa de HBF_4 o alternativamente una solución orgánica de HBF_4 . Preferiblemente, la solución orgánica comprende éter como disolvente, más preferiblemente éter de alquilo, tal como éter dietílico.

[0030] Si se añade una solución de HBF_4 a la tetrofosmina pura, la sal de tetrafluoroborato de bis-fosfonio de acuerdo con la invención se puede extraer de esta solución con rendimiento alto, preferiblemente >80 %, y con alta pureza.

[0031] En el procedimiento de acuerdo con la invención, se usa una solución de HBF_4 como reaccionante que contiene boro (B) y flúor (F). La concentración de la solución de HBF_4 usada en el presente documento no parece que sea crítica. Preferiblemente, la solución de HBF_4 usada comprende al menos 30 por ciento, más preferiblemente al menos 40 por ciento y hasta 50 por ciento en peso de HBF_4 .

[0032] Es particularmente sorprendente el descubrimiento de que la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención es soluble en disolventes orgánicos (p. ej., cloruro de metileno, cloroformo y metiletilcetona), lo que permite el enriquecimiento selectivo de la forma estabilizada de tetrofosmina como una sal en la fase orgánica.

Por ejemplo, la tetrofosmina (p. ej., obtenida por síntesis química) se disuelve prácticamente primero en un disolvente orgánico, preferiblemente un disolvente orgánico aprótico (p. ej., cloruro de metileno, cloroformo o metiletilcetona) y se añade una solución acuosa de HBF_4 a la solución con agitación enérgica. Después de un tiempo de reacción corto, preferiblemente menos de 10 minutos, la reacción da una conversión sustancialmente cuantitativa, de modo que la fase orgánica que contiene la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención se puede separar de la mezcla de reacción y el disolvente orgánico se separa por evaporación. Posteriormente, el producto se seca con vacío.

Ventajosamente, la forma estabilizada de tetrofosmina tiene una pureza de más de 96 %, en particular más de 99 %, lo que la hace directamente adecuada para uso farmacéutico. No es necesaria purificación.

[0033] La forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención, que preferiblemente está en la forma protonada, ventajosamente es estable cuando se almacena al aire a temperatura ambiente, al menos durante varios meses, preferiblemente al menos durante un año.

[0034] La estabilización de la tetrofosmina de acuerdo con la invención por adición de HBF_4 tiene, por lo tanto, la ventaja de que se puede llevar a cabo la fabricación de un kit con cualquiera de las sales estabilizadas en condiciones de BPF normales, p. ej., flujo de aire laminar. Además, la tetrofosmina estabilizada como principio activo farmacéutico se puede almacenar durante tiempo prolongado y manipular sin degradación, ventajosamente a temperatura ambiente y en presencia de aire-oxígeno. Como se usa en el presente documento, la expresión "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura de 15 °C a 30 °C, más preferiblemente 20 ± 5 °C.

[0035] Donde en lo que antecede y en lo sucesivo se hace referencia a documentos, estos se incorporan en la medida en que sean necesarios.

Los términos generales usados en el presente documento antes y en el presente documento más adelante tienen los significados dados en el presente documento más adelante.

[0036] El objeto de la invención es también un kit no radiactivo para la preparación de una composición radiofarmacéutica, que comprende al menos un envase, en donde un envase contiene:

(i) una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención.

[0037] Preferiblemente, el kit comprende uno o varios ingredientes adicionales seleccionados de:

(ii) agente reductor, preferiblemente una sal de estaño (II),

(iii) ligando de transferencia, tal como gluconato y/o sulfosalicilato,

(iv) conservante,

(v) agentes para ajustar el pH, tales como sales de hidrogenocarbonato o de fosfato, y

(vi) cargas.

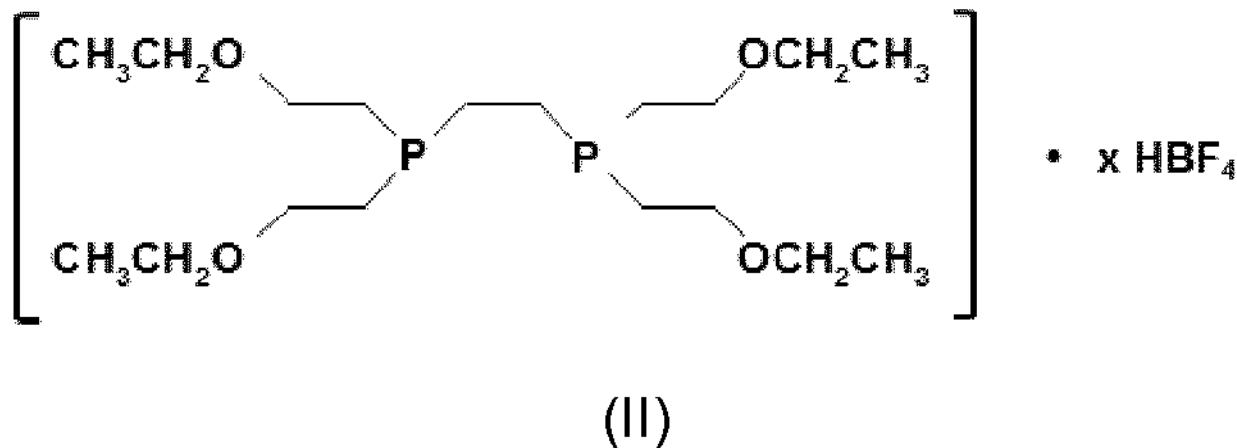
Mientras que los componentes (i) a (iii) están preferiblemente comprendidos en el kit, los componentes (iv) a (vi) lo están opcionalmente.

[0038] El kit preferiblemente comprende la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención en forma de polvo, más preferiblemente en una forma en polvo liofilizado.

A diferencia de kits previamente conocidos que contenían tetrofosmina en forma liofilizada, tal como se describe en los documentos EP 0337654 A2 o EP 1824525 B1, un kit no radiactivo de acuerdo con la invención se puede almacenar a temperatura ambiente durante al menos 52 semanas sin degradación, dando como resultado

ventajosamente un procedimiento de fabricación del kit más económico) p. ej., tamaño de lote mayor) minimización de los costes de transporte y almacenamiento.

[0039] Preferiblemente, la forma estabilizada de tetrofosmina en el kit no radiactivo es la forma protonada, como se representa en la fórmula (II):



con x como se ha definido antes.

[0040] En la presente invención, el kit preferiblemente comprende un envase estéril. Los envases estériles permiten mantener la esterilidad de las formulaciones farmacéuticas, facilitan el transporte y almacenamiento, y permiten la administración (p. ej., intravenosa) de las formulaciones farmacéuticas sin etapa de esterilización previa. Preferiblemente, el envase es un envase esterilizado y sellado seleccionado del grupo que comprende vial, frasco de jeringa o ampolla, en donde el envase puede venir en diferentes tamaños y capacidades. Por ejemplo, el envase puede comprender entre 1 y 50 ml, preferiblemente entre 5 y 25 ml, más preferiblemente entre 10 y 20 ml de la composición farmacéutica.

[0041] Preferiblemente, la formulación de un kit no radiactivo se produce mezclando todos los ingredientes en una solución acuosa. La formulación después se puede esterilizar por filtración, p. ej., a través de un filtro estéril de 0,2 µm. La formulación preferiblemente se carga en envases estériles. Los envases posteriormente se sellan y opcionalmente se liofilizan. Esto se lleva a cabo preferiblemente sellando primero parcialmente los envases, seguido de liofilización y posteriormente sellado y tapado.

Cuando se añade la solución de pertecnetato al kit no radiactivo de acuerdo con la invención, se forma el complejo de ^{99m}Tc -tetrofosmina deseado con alto rendimiento ($\geq 90\%$) en 15 minutos a temperatura ambiente. Cuando se almacena a temperatura ambiente tiene una vida en anaquel utilizable de al menos 6 horas, más preferiblemente de 12 horas o más.

[0042] Un "agente reductor" es un agente de reducción, que es adecuado para reducir el tecnecio que está en un estado de oxidación alto (p. ej., pertecnetato Tc(VII)), a estados de oxidación menores del tecnecio, que se usa para estudios in vivo. Para asegurar que todo el pertecnetato se convierte a un estado de oxidación inferior, preferiblemente, en un kit de acuerdo con la invención, un agente reductor está en un exceso molar respecto al compuesto de ^{99m}Tc . Los agentes reductores adecuados se seleccionan del grupo que ditionito sódico, bisulfito sódico, ácido ascórbico, ácido sulfínico de formamidina, estaño, hierro (II) o cobre (I). Preferiblemente, un agente reductor potente comprende preferiblemente iones estannoso, estaño metálico o una aleación de los mismos. Preferiblemente, un kit comprende iones en forma de estaño (II), en donde las sales de estaño (II) se seleccionan preferiblemente de cloruro estannoso dihidrato y tartrato estannoso.

Preferiblemente, la fracción en masa del agente reductor usada en los kits no radiactivos de la presente invención está adecuadamente entre 1 a 15 % (p/p), más preferiblemente entre 4 a 10 % (p/p) basado en el peso total de la forma estabilizada de tetrofosmina.

[0043] La fracción en masa se define en el presente documento como el peso de un componente sólido (p) por peso del peso total de la forma estabilizada de tetrofosmina (p) en un kit de dosis para el paciente de una sola unidad o múltiples unidades. La fracción en masa es independiente del contenido de una carga o agente para ajustar el pH.

[0044] Un "ligando de transferencia" es un compuesto de quelación auxiliar que reacciona rápidamente con el tecnecio o pertecnetato para formar un complejo débil, en el que el ligando de transferencia puede ser desplazado por la tetrofosmina. También se denominan transqueladores o ligandos intermedios. La presencia de un ligando de transferencia minimiza el riesgo de formación de tecnecio hidrolizado reducido (RHT) debido a la rápida reducción del pertecnetato que compete con la complejación del tecnecio. Dichos ligandos de transferencia adecuados son sales de ácidos orgánicos con un catión biocompatible, preferiblemente "ácidos orgánicos débiles" que tienen un pKa en el intervalo de 3 a 7. Los ácidos orgánicos débiles adecuados se seleccionan de ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido benzoico, fenoles o ácidos fosfónicos. Por lo tanto, las sales adecuadas son acetatos, citratos, tartratos, gluconatos, glucoheptonatos, benzoatos, fenolatos o fosfonatos. Dichas sales preferidas son tartratos, gluconatos, glucoheptonatos, benzoatos. Lo más preferiblemente, un ligando de

transferencia es una sal de ácido glucónico, con un catión biocompatible, en especial gluconato sódico. Los ligandos de transferencia preferidos adicionales se seleccionan del ácido dimercaptosuccínico, oxima de hexametilpropilenamina, mercaptoacetilglicina, ácido 5-sulfosalicílico o sales de los mismos con cationes biocompatibles. Se pueden usar dos o más ligandos de transferencia en combinación, y los kits de tetrofosmina de la presente invención comprenden lo más preferiblemente una combinación de ácido 2-hidroxi-5-sulfo-benzoico, sal disódica, trihidrato (5-sulfosalicilato disódico) y gluconato sódico.

[0045] Preferiblemente, la fracción en masa de los ligandos de transferencia usados en los kits no radiactivos de la presente invención está adecuadamente entre 10 a 600 % (p/p), más preferiblemente entre 50 a 500 % (p/p), lo más preferiblemente entre 50 a 300 % (p/p), basado en el peso total de la forma estabilizada de tetrofosmina.

[0046] Como se ha explicado antes, la reacción de marcaje para formar un complejo de tecnecio se puede llevar a cabo en condiciones ácidas, preferiblemente por encima de pH 4. Por lo tanto, no es necesario un agente para ajustar el pH en el kit. En este caso, el complejo de tecnecio-tetrofosmina se forma con pertecnetato ($[^{99m}\text{Tc}]\text{TcO}_4^-$) en condiciones de pH ácido (pH de 7,0 o menos), preferiblemente en un intervalo de pH entre pH 2,0 y 6,0, más preferiblemente entre 3,0 y 5,0. Esta solución ácida en general es aceptable para la administración a seres humanos o mamíferos.

[0047] No obstante, el kit no radiactivo de acuerdo con la invención comprende preferiblemente un agente para ajustar el pH, para ajustar el pH de la composición radiofarmacéutica dentro de intervalos preferidos (aproximadamente de pH 4,0 a 10,0), más preferiblemente más cerca de o dentro del intervalo de pH fisiológico, lo que se prefiere para la administración a seres humanos o mamíferos, y está entre pH 6 y 9,5, preferiblemente entre 7,5 y 9,0. Preferiblemente, los agentes para ajustar el pH o agente reguladores del pH comprenden soluciones estériles o polvos estériles de las sales.

[0048] El agente para ajustar el pH preferiblemente comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en tampones o agentes para ajustar el pH farmacéuticamente aceptables, tales como citrato, hidrogenocarbonatos y/o carbonatos de sodio, hidrogenofosfatos, TRIS, tricina o mezclas de los mismos. Un agente preferido para ajustar el pH para los kits de acuerdo con la invención es una sal de ácido carbónico, como carbonato o hidrogenocarbonato, más preferiblemente hidrogenocarbonato sódico (NaHCO_3).

[0049] En el caso de que el kit no radiactivo de acuerdo con la invención comprenda un tampón o agente para ajustar el pH, el tampón o agente para ajustar el pH preferiblemente no está en el mismo envase que la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención. Por lo tanto, para el marcaje con tecnecio, primero la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención mezclada con ingredientes adicionales se disuelve añadiendo una solución del tampón o un agente para ajustar el pH. Posteriormente, se añade la solución de pertecnetato para formar el complejo de tecnecio-tetrofosmina. Igualmente, el tampón o agente de ajuste del pH opcional se puede añadir a la composición radiofarmacéutica después de terminar el procedimiento de radiomarcaje.

[0050] El término "carga" como se usa en el presente documento se refiere a un agente de carga farmacéuticamente aceptable, que puede facilitar la manipulación durante la producción de un kit o una composición radiofarmacéutica del mismo. Las cargas adecuadas incluyen sales inorgánicas tales como cloruro sódico, y azúcares solubles en agua o alcoholes de azúcares tales como sacarosa, maltosa, D(-)-manitol o trehalosa. Algunas sales de tampones o agentes para ajustar el pH también pueden funcionar como agentes de carga.

[0051] La fracción en masa de la carga usada en los kits no radiactivos de la presente invención se elige libremente, pero está típicamente en el intervalo entre 1 a 30 mg, más preferiblemente entre 5 a 25 mg basado en el peso total de la forma de la tetrofosmina estabilizada.

[0052] Además, si se desea o es necesario, el kit no radiactivo de la presente invención contiene además opcionalmente conservantes farmacéuticamente aceptables para prevenir la descomposición de materia orgánica, p. ej., debido a la contaminación microbiana, de modo que la formulación de los productos de un kit se puede almacenar durante periodos de tiempo largos.

[0053] Los conservantes se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en ácido ascórbico, alcohol bencílico, cresol; cetrimida, tiomersal, fenol y los parabenos (p. ej., metil, etil, propil o butil-parabeno o mezclas de los mismos).

[0054] Preferiblemente un kit de acuerdo con la invención comprende al menos un envase.

En un kit no radiactivo preferido particular el envase contiene:

(i) una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la fórmula (I), preferiblemente la sal de tetrafluoroborato de tetrofosmina de acuerdo con la fórmula (II),

(ii) un agente reductor, preferiblemente una sal de estaño (II),

(iii) uno o más ligandos de transferencia, preferiblemente gluconato y sulfosalicilato

(iv) opcionalmente una carga, preferiblemente D(-)-manitol.

[0055] En este caso, un kit no radiactivo preferiblemente contiene solo un envase, en el que todos los componentes contenidos en el mismo, están disponibles en forma sólida, y

en el que el complejo de tecnecio preferiblemente se forma disolviendo el contenido del envase con una solución de pertecnetato.

[0056] En una realización particularmente preferida de la invención, el kit no radiactivo comprende:

1) un primer envase que contiene:

(i) una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención, preferiblemente la sal de tetrafluoroborato de tetrofosmina de acuerdo con la fórmula (II),

(ii) un agente reductor, preferiblemente una sal de estaño (II),

(iii) uno o más ligandos de transferencia, preferiblemente gluconato y sulfosalicilato

(iv) opcionalmente una carga, preferiblemente D(-)-manitol.

2) un segundo envase que comprende:

(i) un tampón o agente para ajustar el pH, preferiblemente una sal de ácido carbónico, como carbonato o hidrogenocarbonato (como polvo o solución).

[0057] En este caso, el complejo de tecnecio preferiblemente se forma por adición primero al primer envase del contenido del segundo envase, liberando así el ligando de tetrofosmina libre. En el caso de un tampón o agente de ajuste del pH en polvo, se añade un diluyente que comprende agua, preferiblemente agua para inyecciones o una solución salina (solución estéril de cloruro sódico) al segundo vial antes de añadir el contenido al primer vial. Posteriormente, se añade la solución de pertecnetato a la mezcla del primer y segundo vial, dando como resultado la formación de una formulación farmacéutica para la administración intravenosa.

[0058] Alternativamente, el complejo de tecnecio se forma añadiendo la solución de pertecnetato al primer envase e inmediatamente o después de terminar el marcaje, se transfiere el contenido del segundo envase al primer envase.

[0059] En otra realización preferida de la invención, el kit no radiactivo comprende:

1) un primer envase que contiene:

(i) una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención, preferiblemente la sal de tetrafluoroborato de tetrofosmina de acuerdo con la fórmula (II),

(ii) opcionalmente una carga, preferiblemente D(-)-manitol.

2) un segundo envase que comprende:

(i) un agente reductor, preferiblemente una sal de estaño (II),

(ii) uno o más ligandos de transferencia, preferiblemente gluconato y sulfosalicilato

(iii) un agente para ajustar el pH, preferiblemente hidrogenocarbonato.

[0060] De nuevo, el complejo de tecnecio se forma preferiblemente mezclando primero el contenido del primer envase y el segundo envase después de la adición de un diluyente biocompatible que comprende agua, preferiblemente agua para inyecciones o una solución salina (solución salina estéril de cloruro sódico), seguido de la adición de solución de pertecnetato, dando como resultado la formación de una formulación farmacéutica para administración intravenosa.

[0061] Alternativamente, el complejo de tecnecio se forma añadiendo la solución de pertecnetato al segundo envase y posteriormente transfiriendo el contenido del segundo envase al primer envase. Igualmente, el complejo de tecnecio se forma por adición de la solución de pertecnetato al primer envase y posteriormente transfiriendo el contenido del primer envase al segundo envase.

[0062] El kit no radiactivo de acuerdo con la invención se puede formular como un kit de una sola dosis o kit de múltiples dosis. Preferiblemente, el kit es un kit de múltiples dosis, que comprende suficiente material para múltiples dosis para el paciente de la misma composición radiofarmacéutica.

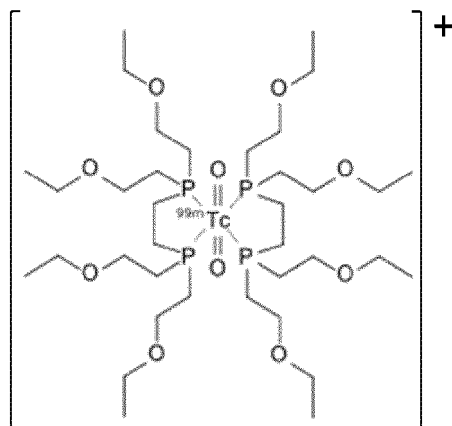
[0063] Como se ha descrito antes el kit de múltiples dosis comprende al menos un envase, preferiblemente uno o dos envases diferentes. Preferiblemente al menos un envase contiene la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención en una cantidad suficiente, de modo que se pueden obtener preferiblemente de 2 a 20 dosis unitarias individuales para el paciente de una composición radiofarmacéutica, que comprende el complejo de ^{99m}Tc-tetrofosmina.

[0064] Ventajosamente, debido a la vida en anaquel útil del complejo de ^{99m}Tc-tetrofosmina de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, cuando se añade la solución de pertecnetato al kit de múltiples dosis unitarias para pacientes, se puede preparar una composición radiofarmacéutica en una base centralizada, distribuir a clínicas y posteriormente aplicar a pacientes, que reflejan una situación clínica típica.

[0065] La invención comprende también el uso de una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención o un kit de acuerdo con la invención, para la fabricación de un complejo de tetrofosmina con un metal

radiactivo, preferiblemente tecnecio.

[0066] Preferiblemente, el complejo de tetrofosmina-tecnecio tiene la siguiente fórmula:



[0067] En otro aspecto, un asunto de acuerdo con la invención es proporcionar una composición radiofarmacéutica que comprende:

1. una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención,
2. un complejo de tetrofosmina-tecnecio en un diluyente biocompatible que comprende agua, preferiblemente una solución salina,

en donde el complejo de tetrofosmina marcado con ^{99m}Tc en la composición radiofarmacéutica comprende una concentración radiactiva en el intervalo entre 0,05 y 10,0 GBq/ml, más preferiblemente entre 0,1 y 3,0 GBq/ml.

La concentración radiactiva se define como la radiactividad del tecnecio-99m (GBq) por volumen del diluyente (biocompatible) (ml), que comprende el complejo de tetrofosmina-tecnecio.

[0068] La expresión "composición radiofarmacéutica" tiene su significado convencional, y describe en el presente documento un fármaco radiactivo, que se forma cuando se mezcla el contenido de un kit no radiactivo de acuerdo con la invención con una solución de pertecnetato. Las composiciones radiofarmacéuticas son adecuadas para la administración intravenosa al mamífero, en especial el cuerpo humano, y preferiblemente se pueden usar para la imagenología de diagnóstico o radioterapia, más preferiblemente para la imagenología de diagnóstico.

[0069] Preferiblemente, los kits de acuerdo con la invención se usan para la preparación de radiofármacos de ^{99m}Tc , en los que el complejo del metal radiactivo (preferiblemente ^{99m}Tc -tetrofosmina) se forma, preferiblemente en la clínica, por adición de una solución de pertecnetato a uno de los envases. Ventajosamente, estos kits permiten al usuario mantener existencias de envases no radiactivos y estériles, que contienen los ligandos necesarios en forma de una sal termoestable.

[0070] Sorprendentemente, se ha encontrado que en un kit que contiene una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la invención, el complejo del metal radiactivo (preferiblemente ^{99m}Tc -tetrofosmina) se forma rápidamente con alto rendimiento radioquímico cuando se pone en contacto con una solución que contiene un metal radiactivo, preferiblemente una solución de pertecnetato.

[0071] Preferiblemente, la solución de pertecnetato es una solución acuosa isotónica de pertecnetato [$^{99m}\text{TcO}_4$]⁻, p. ej., el eluyente de un generador de tecnecio.

[0072] El contenido radiactivo de ^{99m}Tc -pertecnetato en una solución de pertecnetato que se va a usar para la adición a los componentes contenidos en un kit no radiactivo de acuerdo con la invención, es adecuadamente de hasta 20 GBq, preferiblemente de 5 a 15 GBq.

[0073] El complejo de metal radiactivo preferiblemente se forma a temperatura ambiente, cuando se usa preferiblemente un ligando de transferencia gluconato, en el que la formación del complejo deseado de ^{99m}Tc -tetrofosmina normalmente se completa en un tiempo de complejación de 15 minutos.

La invención también comprende el uso médico de la forma estabilizada de tetrofosmina o kit de acuerdo con la invención, en particular en un método de diagnóstico del corazón, por administración de (una dosis adecuada de) el complejo de metal radiactivo de tetrofosmina (preferiblemente ^{99m}Tc -tetrofosmina) a un paciente. La administración intravenosa del complejo de metal radiactivo preferiblemente conduce a una rápida absorción miocárdica del complejo de metal radiactivo, y eliminaciones rápidas de la sangre, hígado y pulmón, de modo que el complejo de metal radiactivo se puede usar para la imagenología de diagnóstico radiofarmacéutica adecuada para la imagenología del corazón in vivo. Cuando se administran inyecciones en reposo y en tensión el mismo día, un kit de acuerdo con la invención preferiblemente comprende suficiente material para múltiples dosis para el paciente.

[0074] La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos y figuras sin representar una restricción del alcance de la protección definida en las reivindicaciones.

Advertencia: Debido a la radiación del isótopo nuclear ^{99m}Tc , deben tomarse medidas de protección, cuando se manipulan los compuestos de ^{99m}Tc .

Fig. 1: Espectro de RMN ^1H de tetrofosmina x 2 HBF_4 .

Fig. 2: Cromatograma de TLC (cromatografía en capa fina) de la tetrofosmina marcada con ^{99m}Tc usando un kit no radiactivo que comprende un envase y D-(-)-manitol como carga.

Fig. 3: Cromatograma de TLC (cromatografía en capa fina) de la tetrofosmina marcada con ^{99m}Tc usando un kit no radiactivo que comprende dos envases.

Fig. 4: Cromatograma de TLC (cromatografía en capa fina) de la tetrofosmina marcada con ^{99m}Tc usando un kit no radiactivo que comprende dos envases y D-(-)-manitol como carga.

Ejemplo 1. Síntesis de la sal de tetrafluoroborato de la tetrofosmina (tetrofosmina x 2 HBF_4)

[0075] En una atmósfera de N_2 un recipiente de autoclave se carga con 1 g (10,5 mmol) de 1,2-bisfosfinoetano, 7 ml de éter de etilo y vinilo (72,3 mmol) y 19,6 mg (0,12 mmol) de azobisisobutironitrilo (AIBN). La mezcla de reacción se agita en un baño de aceite a una temperatura de 75 °C a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción después se transfiere a un matraz de dos bocas. El éter se separa en una corriente de N_2 . Posteriormente, se añaden 30 ml de cloruro de metileno y 3,0 ml de solución acuosa de HBF_4 8 N (mol/l) con agitación enérgica. Se separa la fase orgánica y el disolvente se separa con un rotavapor. El aceite incoloro transparente que queda se seca más durante la noche con vacío. Rendimiento: 5,268 g (89,9 %) de sólido blanco.

[0076] Como se muestra más adelante, la tetrofosmina estabilizada x 2 HBF_4 se analizó por RMN de ^1H , ^{31}P y ^{19}F así como por análisis elementales. El espectro de RMN ^1H de la tetrofosmina x 2 HBF_4 se representa en la figura 1.

RMN ^{31}P (ppm, CDCl_3): 16,92 (s); 16,93 (s)

RMN ^1H (ppm, CDCl_3): 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 12 H, CH_3), 2,76 (m, 12 H, PCH_2), 3,53 (m, 8 H, OCH_2), 3,77 (m, 8 H, OCH_2), 6,23 (d, $J = 503,6$ Hz, 2 H, PH)

RMN ^{19}F (ppm, CDCl_3): 150,2 (m)

<u>Análisis elemental: encontrado (calc.):</u>	C	39,0 % (38,7 %)
	H	7,69 % (7,59 %)

[0077] La tetrofosmina x 2 HBF_4 se caracterizó por tener una pureza superior a 99 % (qRMN ^1H con dimetil-ácido malónico como referencia interna), lo que la hace directamente adecuada para uso farmacéutico sin necesidad de purificación adicional.

Ejemplo 2. Estabilidad de la sal de tetrafluoroborato de tetrofosmina

[0078] La tetrofosmina x 2 HBF_4 se almacenó a temperatura ambiente sin gas protector (p. ej., argón o nitrógeno). De acuerdo con el ejemplo 1, los espectros de ^1H y ^{31}P no habían cambiado después de 12 meses.

[0079] Además, la tetrofosmina x 2 HBF_4 se calentó en una atmósfera normal (con oxígeno) a 50 °C durante 6 horas. Los espectros de ^1H y ^{31}P no mostraron signos de degradación.

[0080] Se almacenó un vial abierto de tetrofosmina x 2 HBF_4 a temperatura ambiente, atmósfera normal y 50 % de humedad. Después de 72 h no se observó cambio de peso indicando la naturaleza no higroscópica del compuesto.

Ejemplo 3 - Formulación de kit de un vial con sal de tetrafluoroborato de tetrofosmina

[0081] La tetrofosmina x 2 HBF_4 se marca usando un kit que comprende la siguiente composición:

0,34 mg tetrofosmina x 2 HBF_4
 0,32 mg sulfosalicilato disódico
 1,0 mg D-gluconato sódico
 20 mg D-(-)-manitol
 0,03 mg SnCl_2 x 2 H_2O

[0082] El kit se marca en aproximadamente 3,5 ml de eluato de pertecnetato con ^{99m}Tc 300 MBq a pH 4-5 y temperatura ambiente. La mezcla se agitó suavemente hasta completa disolución del polvo. La solución se dejó durante 15 min. Se llevó a cabo la radio-TLC (cromatografía en capa fina) con ácido silícico (ITLC-SA) usando una mezcla de disolventes de acetona y diclorometano (65:35 v/v). Cada componente (pico) se caracteriza por los valores de frente relativos (R_f), que se definen como la relación de la posición del componente [mm] respecto a la distancia total recorrida por el frente del disolvente.

[0083] La TLC puso de manifiesto un rendimiento radioquímico de 95,7 % de un complejo de ^{99m}Tc -tetrofosmina y una pureza de 96,1 % después de 6 horas a temperatura ambiente. Solo se detectan cantidades en trazas de

pertecnetato. El correspondiente cromatograma de TLC (cromatografía en capa fina) de la tetrofosmina marcada con ^{99m}Tc se muestra en la figura 2.

Ejemplo 4 - Formulación de kit de dos vial con sal de tetrafluoroborato de tetrofosmina

[0084] La tetrofosmina x 2 HBF_4 se marca usando un kit que comprende dos viales, que tienen la siguiente composición:

Vial I	0,34 mg tetrofosmina x 2 HBF_4 0,32 mg sulfosalicilato disódico 1,0 mg D-gluconato sódico 0,03 mg SnCl_2 x 2 H_2O
Vial II	3,6 mg/ml hidrogenocarbonato sódico (solución salina)

[0085] El kit se marcó añadiendo una parte alícuota de 0,5 ml del vial II (1,8 mg de NaHCO_3) al vial I con una jeringa. El kit se agitó suavemente hasta disolución completa del polvo. Posteriormente, se añadieron 3,5 ml de eluato de pertecnetato con tecnecio-99m (450 MBq) dando como resultado un pH de 7-8. Después de agitar de nuevo, la solución se dejó durante 15 min. De acuerdo con el ejemplo 3, se llevó a cabo la radio-TLC con ITLC-SA/ acetona: diclorometano (65:35).

[0086] La TLC puso de manifiesto un rendimiento radioquímico de 93,2 % de un complejo de ^{99m}Tc -tetrofosmina y una pureza de 94,6 % después de 6 horas a temperatura ambiente. El correspondiente cromatograma de TLC (cromatografía en capa fina) de la tetrofosmina marcada con ^{99m}Tc se muestra en la figura 3.

Ejemplo 5 - Formulación de kit de dos viales con sal de tetrafluoroborato de tetrofosmina y carga

[0087] En una formulación de kit especialmente preferida, el kit comprende dos viales, que comprenden la siguiente composición:

Vial I	0,34 mg tetrofosmina x 2 HBF_4 0,32 mg sulfosalicilato disódico 1,0 mg D-gluconato sódico 0,03 mg SnCl_2 x 2 H_2O 10,0 mg D-(-)-manitol
Vial II	9,0 mg/ml hidrogenocarbonato sódico (solución salina)

El kit se marcó añadiendo una parte alícuota de 0,5 ml del vial II (4,5 mg de NaHCO_3) al vial I con una jeringa. El kit se agitó suavemente hasta disolución completa del polvo. Posteriormente, se añadieron 3,5 ml de eluato de pertecnetato con tecnecio-99m (3 o 10,5 GBq, respectivamente) dando como resultado un pH de aproximadamente 8. Después de agitar de nuevo, la solución se dejó durante 15 min. De acuerdo con el ejemplo 3, se llevó a cabo la radio-TLC con ITLC-SA/ acetona: diclorometano (65:35).

[0088] La TLC puso de manifiesto los rendimientos radioquímicos de las respectivas muestras que formaban el complejo de ^{99m}Tc -tetrofosmina (x=2) después de 15 min, 30 min y 6 horas a temperatura ambiente.

	Concentración de radiactividad	
	3 GBq / 4 ml	10,5 GBq / 4ml
t0 (15 min):	92,7 %	93,2 %
t = 30 min	96,2 %	96,2 %
t = 6 h	97,9 %	97,8 %

[0089] En la figura 4 se muestra un cromatograma de TLC (cromatografía en capa fina) de ejemplo de la tetrofosmina marcada con ^{99m}Tc .

Ejemplo 6. Comparación de la formulación de kit de marcado con Tc-99m que contiene sal de tetrafluoroborato de tetrofosmina con una formulación de kit que contiene tetrofosmina no estabilizada

[0090] Se determinó la biodistribución después del marcaje con tecnecio-99m de diferentes formulaciones que contenían tetrofosmina estabilizada o no. Se inyectaron por vía intravenosa partes alícuotas de cada solución en una vena de la cola de ratas macho Wistar. La biodistribución se determinó a los 2 min, 60 min y 24 g p.i. (4 animales en cada punto de medición). Las siguientes tablas ponen de manifiesto que el patrón de biodistribución es esencialmente el mismo en las tres formulaciones ensayadas. Por lo tanto, se formó el complejo de tecnecio-99m-tetrofosmina idéntico igualmente a partir de tetrofosmina estabilizada o no estabilizada.

ES 2 616 045 T3

Formulación de kit marcado con tecnecio-99m con tetrofosmina no estabilizada - Myoview™

[0091] El producto disponible en el comercio Myoview™ (GE Healthcare) se usó como un ejemplo comparativo:

órgano	2 min		60 min		24 h	
	% ID/ órgano	Des. est.	% ID/ órgano	Des. est.	% ID/ órgano	Des. est.
sangre	0,14	0,131	0,017	0,006	0,001	0,001
cerebro	0,04	0,034	0,021	0,006	0,003	0,001
páncreas	0,30	0,273	0,301	0,118	0,018	0,010
bazo	0,31	0,269	0,157	0,052	0,007	0,001
riñón	7,58	1,011	2,972	2,053	0,074	0,007
grasa	0,03	0,029	0,040	0,017	0,001	0,001
músculo	0,22	0,199	0,227	0,125	0,170	0,038
corazón	1,64	0,101	1,044	0,514	0,139	0,022
pulmón	0,79	0,080	0,241	0,516	0,024	0,008
tiroides	0,09	0,078	0,065	0,018	0,030	0,004
hígado	11,44	1,642	2,397	0,432	0,201	0,002
estómago	1,19	1,324	0,723	0,353	5,162	6,451
intestino delgado	9,49	8,044	26,264	14,279	3,498	1,294
intestino grueso	0,39	0,341	0,478	0,251	0,124	0,016
heces	0,42	0,500	0,681	0,402	1,045	0,469
orina	0,20	0,329	5,130	4,219	0,031	0,017

5

Formulación de kit de marcado con tecnecio-99m de acuerdo con el ejemplo 4:

[0092]

órgano	2 min		60 min		24 h	
	% ID/ órgano	Des. est.	% ID/ órgano	Des. est.	% ID/ órgano	Des. est.
sangre	0,24	0,092	0,022	0,007	0,002	0,000
cerebro	0,05	0,005	0,020	0,003	0,004	0,000
páncreas	0,60	0,113	0,352	0,084	0,018	0,010
bazo	0,35	0,093	0,257	0,032	0,014	0,003
riñón	6,22	0,896	1,701	0,091	0,098	0,010
grasa	0,07	0,038	0,041	0,011	0,006	0,005
músculo	0,24	0,006	0,230	0,105	0,191	0,105
corazón	1,46	0,196	1,302	0,104	0,177	0,069
pulmón	0,51	0,075	0,285	0,582	0,026	0,013
tiroides	0,10	0,002	0,063	0,024	0,032	0,011
hígado	17,81	1,416	6,117	1,727	0,435	0,055
estómago	1,16	0,259	0,983	0,316	0,104	0,025
intestino delgado	13,75	1,929	28,599	0,310	2,750	0,516
intestino grueso	0,64	0,082	0,512	0,055	0,179	0,034
heces	0,40	0,141	0,654	0,131	1,356	1,066
orina	0,61	0,798	11,314	1,863		

10

Formulación de kit de marcado con tecnecio-99m de acuerdo con el ejemplo 5:

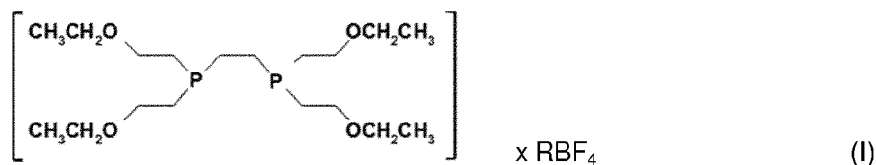
[0093]

ES 2 616 045 T3

órgano	2 min		60 min		24 h	
	% ID/ órgano	Des. est.	% ID/ órgano	Des. est.	% ID/ órgano	Des. est.
sangre	0,14	0,060	0,028	0,018	0,002	0,000
cerebro	0,05	0,007	0,028	0,007	0,005	0,002
páncreas	0,47	0,105	0,413	0,016	0,025	0,010
bazo	0,40	0,057	0,301	0,083	0,022	0,004
riñón	3,05	1,827	5,816	0,978	0,098	0,003
grasa	0,05	0,029	0,041	0,024	0,003	0,001
músculo	0,37	0,167	0,404	0,261	0,245	0,013
corazón	1,74	0,146	1,634	0,315	0,279	0,047
pulmón	0,97	0,547	0,372	0,750	0,024	0,010
tiroides	0,10	0,014	0,089	0,019	0,025	0,011
hígado	18,31	5,309	6,320	2,521	0,532	0,035
estómago	1,07	0,028	1,573	0,469	0,104	0,021
intestino delgado	14,61	1,106	28,227	5,763	2,337	0,305
intestino grueso	0,65	0,047	0,664	0,155	0,183	0,010
heces	0,53	0,254	0,414	0,120	0,801	0,631
orina	0,06	0,012	5,752	5,423		

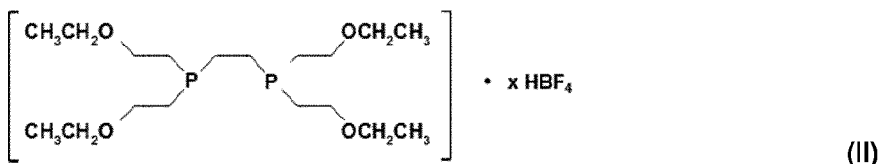
REIVINDICACIONES

1. Una forma estabilizada de tetrofosmina representada por la fórmula general (I):



en donde R es H o un resto alquilo de C1 a C3 opcionalmente sustituido y/o ramificado y x es un número entre 1 y 2.

2. Una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la reivindicación 1, con la fórmula (II)



en donde x es un número entre 1 y 2

3. Un kit no radiactivo que comprende al menos un envase, en el que un envase contiene una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.

4. El kit no radiactivo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el kit comprende adicionalmente uno o más de lo siguiente:

- (i) agente reductor,
- (ii) ligando de transferencia,
- (iii) conservante,
- (iv) agente para ajustar el pH y
- (v) cargas.

5. El kit no radiactivo de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en el que el envase es un vial sellado y esterilizado, frasco de jeringa o ampolla.

6. El kit no radiactivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el periodo de almacenamiento del kit no radiactivo a temperatura ambiente es al menos 52 semanas.

7. El kit no radiactivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el agente reductor es una sal de estaño (II).

8. El kit no radiactivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 7, en el que el ligando de transferencia es gluconato y/o sulfosalicilato.

9. El kit no radiactivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 8, en el que el agente para ajustar el pH es una sal de hidrogenocarbonato y/o de fosfato.

10. Uso de una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en un kit no radiactivo de dosis de pacientes de múltiples unidades.

11. Uso de una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o kit de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 9, para la fabricación de un complejo de tetrofosmina con un ion de metal radiactivo, preferiblemente tecnecio.

12. Método de fabricación de una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que

comprende las siguientes etapas:

- 5 a. proporcionar tetrofosmina en forma disuelta,
 b. añadir una solución de ácido tetrafluorobórico,
 c. aislar una forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la reivindicación 1.

13. Método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la solución de la etapa a, está sustancialmente exenta de éteres de enol.

- 10 14. Método de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que la tetrofosmina se disuelve en un disolvente orgánico aprótico.

- 15 15. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 a 14, en el que la forma estabilizada de tetrofosmina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, se seca por evaporación.

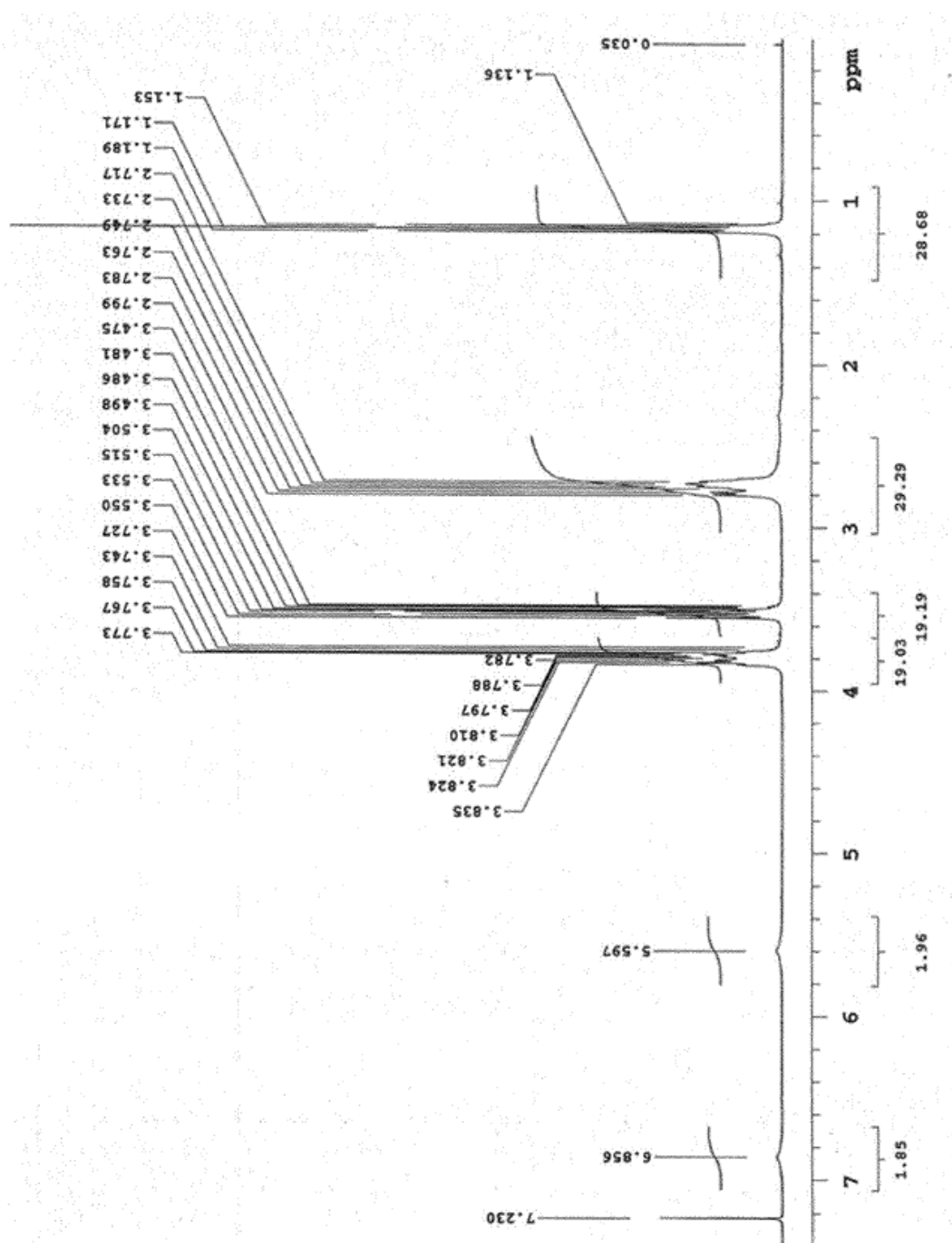


Fig. 1

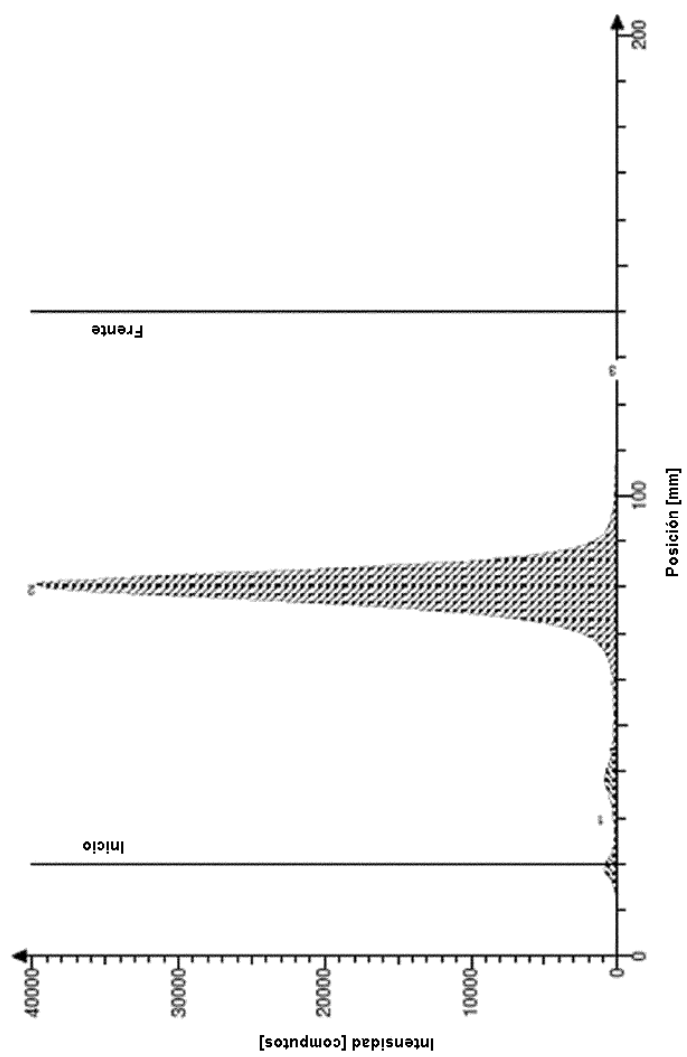


Fig. 2

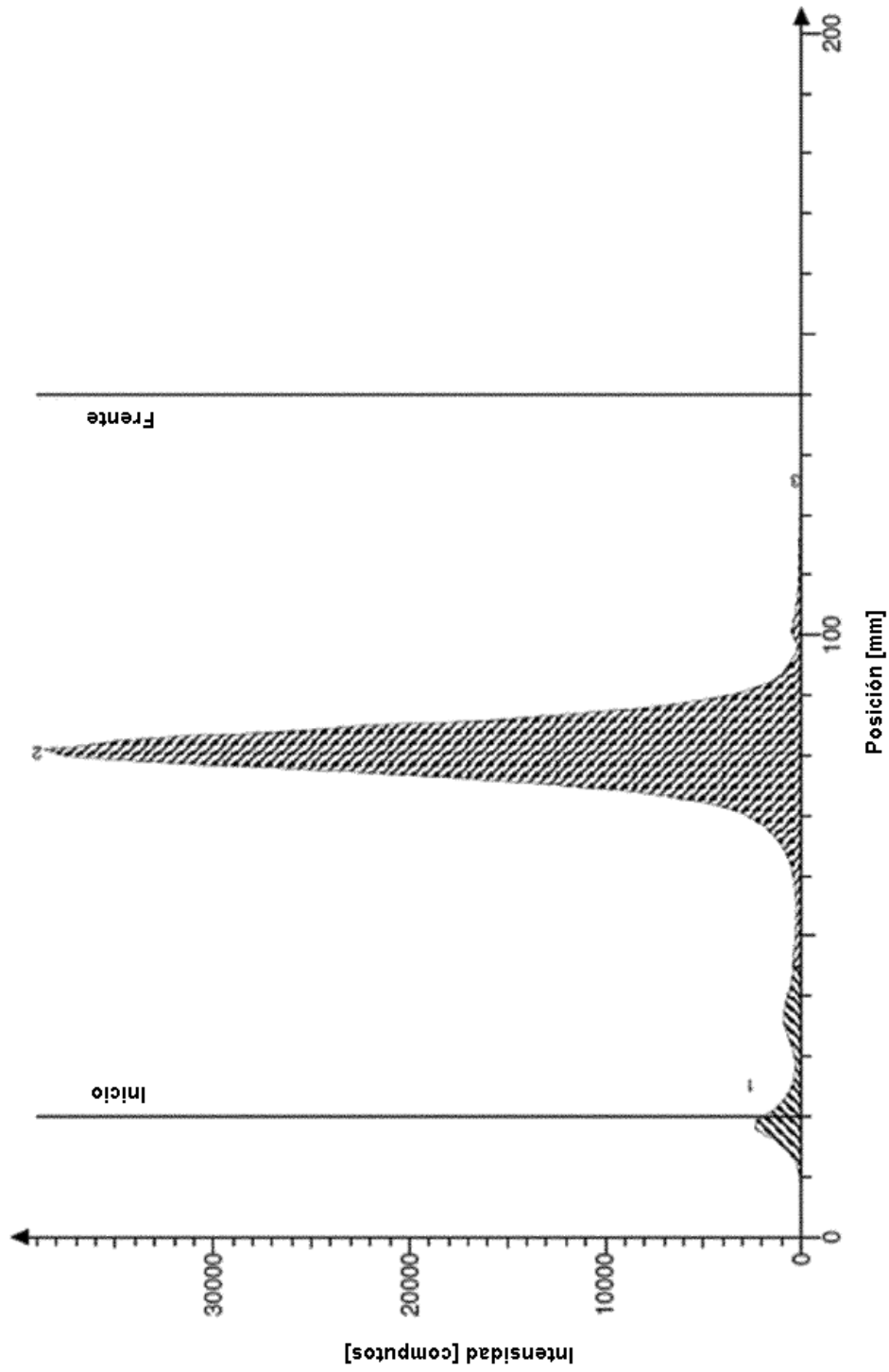


Fig. 3

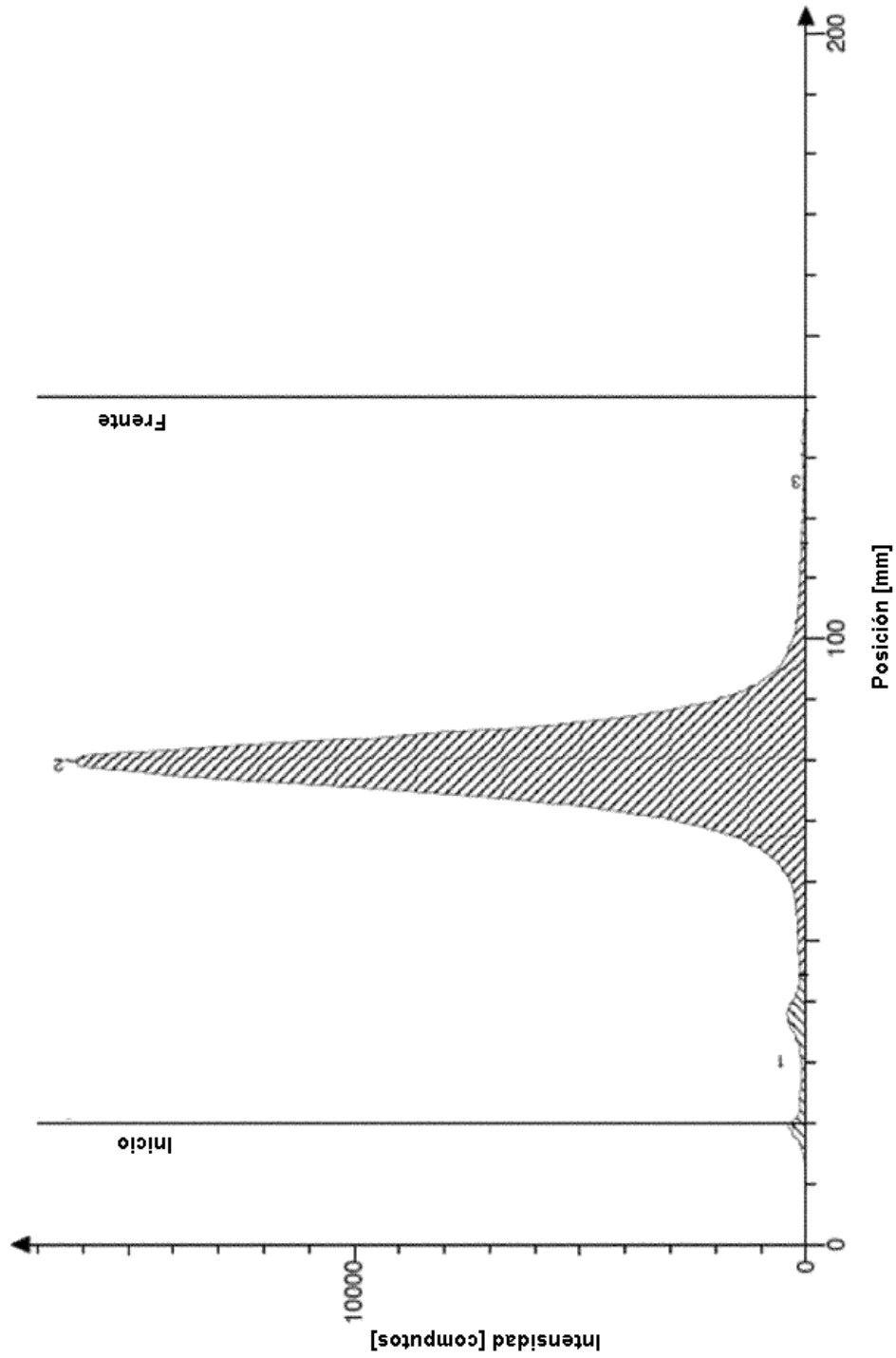


Fig. 4

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citado en la descripción

- EP 0311352 A1 [0002]
- EP 0337654 A2 [0003] [0004] [0026] [0038]
- EP 1345630 B1 [0005]
- EP 1824525 B1 [0006] [0026] [0038]
- WO 2009037336 A2 [0007]
- CN 1331081 A [0008]
- WO 2007148088 A2 [0009]

10 Bibliografía no de patentes citada en la descripción

- MURRAY et al. *Nucl. Med. Comm.*, 2000, vol. 21, 845-849 [0004]
- REID et al. *Synth. Appl. Isotop. Lab. Comp.*, 2006, vol. 7, 252-255 [0026]