(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 636 978**

(51) Int. CI.:

C07F 5/00 (2006.01)
C07F 13/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 51/02 (2006.01)
C07F 9/6506 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2008 PCT/RU2008/000748**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.04.2010 WO10036140**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2008 E 08877097 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2351758**

(54) Título: **Complejos metálicos, procedimiento de preparación de los mismos y medios radiofarmacéuticos basados en los mismos**

(30) Prioridad:

29.09.2008 RU 2008138587

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.10.2017

(73) Titular/es:

AKTSIONERNOE OBSCHESTVO "PHARM-SINTEZ" (100.0%)
Stroenie 46, d.2, Kabelnaya 2-aya ulitsa
Moskow, 111024, RU

(72) Inventor/es:

MALYSHEVA, ANNA OLEGOVNA;
KLEMENTYEVA, OLGA EVGENIEVNA;
KODINA, GALINA EVGENIEVNA;
KORSUNSKY, VALENTIN NIKOLAEVICH;
NAZARENKO, MIHAIL EVGENIEVICH;
MIHAYLOV, OLEG ROTISLAVOVICH;
PERMINOV, SERGEI VLADIMIROVICH;
UVAROV, NIKOLAI ALEKSANDROVICH y
FEDOROV, VLADIMIR EGOROVICH

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Complejos metálicos, procedimiento de preparación de los mismos y medios radiofarmacéuticos basados en los mismos

La invención se refiere a la química y la medicina, en particular, a los complejos metálicos, al procedimiento para su preparación, a composiciones radiofarmacéuticas sobre su base y al procedimiento para su producción, y puede utilizarse para el diagnóstico y tratamiento en oncología, en concreto, en terapia de la enfermedad mielogénica, metástasis ósea en la glándula mamaria, pulmones, tiroides, colon, cuerpo uterino, carcinomas de próstata y como medio para reducir la hipercalcemia.

Los complejos de radionúclidos con los di- y poli-fosfonatos tienen la capacidad de acumularse selectivamente en el esqueleto, especialmente en las zonas de osteogénesis patológica. La principal ventaja de la gammagrafía esquelética comparada con los tradicionales diagnósticos de rayos X es la detección temprana tanto de los loci individuales como de los múltiples de mayor acumulación en neoplasmas malignos del esqueleto óseo y las metástasis óseas.

Actualmente se conocen los complejos de fosfato de ^{99m}Tc, en particular el polifosfato, trifosfato y pirofosfato [G. Subramanian, J.G. Agfee//Radiology-1971.-Vol.99.-p.192].

Actualmente también se conocen los difosfonatos de ^{99m}Tc, con propiedades similares [Schmitt GH, Holmes RA, Isitman AT.//Radiology-1974.-Vol.112.- p.733].

A día de hoy, la práctica radiológica mundial utiliza esencialmente metilendifosfonato de ^{99m}Tc (^{99m}Tc-MDP) e hidroxietilideno-difosfonato de ^{99m}Tc (^{99m}Tc-HEDP) [W.C. Eckelman, W.A. Volkert.//Int.J.Appl.Radiat.Isotopes-1982.-Vol.33.-p.945]. Para recibir el pertecnetato de ^{99m}Tc, se utiliza sodio ^{99m}Tc, obtenido del generador ^{99}Mo/^{99m}Tc. El Tc (VII) es el estado químicamente más estable del tecnecio; sin embargo, los iones de pertecnetato no se combinan con los agentes quelantes. Para recibir los compuestos estables del tecnecio reducido se necesitan diferentes reductores, tales como los iones estaño (II), hidruro de sodio y boro, ácido clorhídrico concentrado, ditionito sódico e hidrazina [Nuclear Medicine. Diagnosis and Therapy//J.C.Harbert, W.C.Eckelman, R.D.Neumann Eds.-Thieme Medical Publishers, Inc., Nueva York, 1990, p. 218]. En cuanto al reductor, el dicloruro de estaño que es un constituyente de prácticamente todas las preparaciones de ^{99m}Tc es el más utilizado. Como el dicloruro de estaño está en un gran exceso en relación con el ^{99m}Tc, soporta el tecnecio en forma reducida y soporta la formación del complejo de tecnecio reducido con los ligandos.

Todos los complejos de tecnecio con los difosfonatos son osteotrópicos; por lo tanto, el complejo fosfonato ^{99m}Tc es una formulación estándar.

Junto con el ^{99m}Tc, el tratamiento con radionúclidos utiliza los isótopos del renio y el samario, en particular, el etilendiaminotetrametilenfosfato de ^{153}Sm (^{153}Sm-EDTMP) [Resche I., Catal JF, Peching A.//Eur. J/Cáncer.-1997. -Vol.33, p.1583], oxabifor de samario-153 [Krylov VV, Tsyb AF, Drosdovsky BY//Eur.J.Nucl.Med.Y Molec.Imaging.-2006.- Vol.33, Suppl. 2.- s. 335], hidroxietilendifosfonato de renio 186 y renio 188 (^{186}Re-HEDP [Jak MSP, Han SH Zonnenberg BA, et al./J.Nucl.Med.- 1996.-Vol. 37. p.1511], ^{188}Re-HEDP [Faintuch B.L. Faintuch S., Muramoto E.//Radiochim.Asta- 2003.- Vol. 91.- p.607], ^{188} Re-metilendifosfonato (^{188}Re-MDP) [Hashimoto K., Bagiawati S.Jzumo M., Kobayashi K.//Appl. Radiat. Isot.-1996-Vol. 47, No.2-p.195]).

El renio 186 se obtiene en un reactor nuclear, en la reacción de ^{185}Re (n, γ) ^{186}Re o en un ciclotrón, en la reacción de ^{186}W (p, n) ^{186}Re [Jak MSP, Han SH, Zonnenberg BA et al.//J. Nucl. Med.- 1996.-Vol.37.-p.1511]. Estos procedimientos son bastante costosos. Se desarrolló el generador de renio 188, en el que el isótopo parental era el W-188, recibido del wolframio metálico concentrado W-186 u óxido de wolframio [Knapp FF Mirzadeh S., Zamora P., et al.,/Nucl. Med.Commun.-1996.-Vol. 17.-p. 268].

El renio, al igual que el tecnecio, forma complejos con diferentes ligandos. Se estudiaron los procedimientos de la formación de renio 188 con los tres ácidos metilenfosfónicos, en concreto, el ácido etilendiamin-N,N,N',N'-tetraquis (metilenfosfórico, EDTMP); (ácido etilendiamina-N,N'-bis-metilenfosfórico, EDBMP); (ácido nitrilotris-metilenfosfórico, NTMP). Se observó que en presencia del dicloruro de estaño todos los ligandos forman complejos a pH <3 [Hashimoto K. Segundo Seminario Ruso-Japonés sobre tecnecio. Shizuoka, Japón, 1999, Abstracts.- p.40.].

Junto con los difosfonatos, la práctica médica a menudo utiliza los bifosfonatos [Bonevolenskaya L.I. Biphosphonates and Osteoporosis.// Manual de Osteoporosis/Ed. De Bonevolenskaya-Moscú, Binosh, Laboratoriya znaniy.-2003.-CH.9.- p.196- 216.]. Los estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica de bifosfonatos muestran que, en su totalidad, forman parte del grupo de compuestos de baja toxicidad con niveles relativamente bajos de toxicidad aguda y crónica. Tampoco han demostrado propiedades teratogénicas, mutagénicas o carcinógenas.

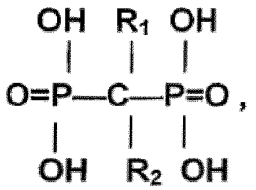
El ácido zoledrónico es un bifosfonato y puede inhibir la resorción ósea. El mecanismo antirresortivo no está completamente claro. In vitro, el ácido zoledrónico inhibe la actividad e induce la apoptosis de los osteoclastos. Bloquea la reabsorción osteoclástica de los tejidos mineralizados óseos y cartilaginosos.

En Storto G., Paone G., Ibello F., et al.//Eur.J. Nucl. Med. And Molec. Imaging.- 2004.-Vol. 31,-s. 291, los autores aplicaron la terapia de combinación de Sr-89 + ácido zoledrónico para reducir los dolores óseos en las metástasis resultantes de la glándula mamaria y los carcinomas de la glándula prostática; compararon los resultados con los de la terapia que usa solamente el Sr-89.

Un documento conocido de Wang y col. (Nuclear Techniques, Vol. 29, 2006, pág. 438-441, XP 009156348) describe complejos de ácido zoledrónico marcados con $^{99m}Tc^{m}$ obtenidos por reducción de $Na^{99m}Tc^{m}O_4$ con $SnCl_2 \cdot 2\ H_2O$, pero no se detalla en el mismo, que para obtenerlo se utilizan HCl (ácido clorhídrico), gas inerte, (y posiblemente) hidróxido de metal alcalino y liofilización.

Como resultado, se obtiene un complejo metálico de ácido zoledrónico, que es diferente del complejo metálico que forma parte de las invenciones del grupo reivindicado, lo que se ve claramente cuando se comparan las propiedades de los medios radiofarmacéuticos resultantes (en lo sucesivo denominados "MR") Basados en estos diferentes complejos metálicos.

A día de hoy, la gammagrafía esquelética (diagnósticos) utiliza, principalmente, los difosfonatos más sencillos marcados con tecnecio-^{99m} de la fórmula general:



en la que R_1 y R_2 representan hidrógeno, hidroxi, carboxi, un radical hidrocarbonado, por ejemplo, el metilendifosfonato (MDP), oxietildifosfonato (HEDP) o dicarboxidifosfonato (OPP) [W.C.Eckelman, W.A.Volkert. //Int.J.Appl.Radiat.Isotopes-1982.-Vol.33.-p.945] y los difosfonatos marcados con renio 186 o renio 188, principalmente el oxietilidendifosfonato [Jak M.S.P., Han S.H. Zonnenberg B.A, et al. //J.Nucl.Med.- 1996.-Vol.37.- p.1511], ^{188}Re-HEDP [Faintuch B. L. Faintuch S., Muramoto E.//Radiochim.Asta- 2003.- Vol. 91.- p.607].

Sin embargo, su especificidad, sensibilidad diagnóstica y la eficacia del tratamiento no son suficientemente altas. Además, Wang et al. (Nuclear techniques, vol. 29, 2006, páginas 438-441, XP009156348) describe un zoledronato (ZL) marcado con $^{99}Tc^{m}$, preparado mediante la reducción de $Na^{99m}Tc^{m}O_4$ con $SnCl_2 \cdot 2\ H_2O$, estudiando su biodistribución en ratones y la gammagrafía ósea en conejos, respectivamente, revelando el $^{99}Tc^{m}$-ZL como potencial agente de formación de imagen ósea.

El fin de esta invención es eliminar las limitaciones mencionadas anteriormente.

El objetivo se alcanza por las invenciones relativas a los complejos metálicos propuestos, el procedimiento para su preparación, los radiofármacos a base de los complejos metálicos y el procedimiento de producción del producto radiofarmacéutico.

La fórmula de los complejos metálicos propuestos es la siguiente:

$$M(O)_kH_mA^{n-},$$

obtenida con el uso del procedimiento propuesto, en la que M es un isótopo de Tc, Re, Sm, Lu o Y, H es hidrógeno, A^{n-} es el anión de ácido zoledrónico,

en la que, cuando M es tecnecio, k = 1, m = 1, n = 2; cuando M es renio, k = 1, m = 1, n = 1; cuando M es samario, lutecio o itrio,

k = 0, m = 1, n = 1 y tienen el valor de pH 2-6 y la pureza radioquímica ≥ 90-95 %, así como

sus sales, hidratos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

Los isótopos de metales se seleccionan del grupo que consiste en ^{186,188}Re, ^{99m}Tc, ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{90}Y, así como sus sales, hidratos o isómeros farmacéuticamente aceptables, en los que los isótopos de metales preferidos son los ^{186,188}Re, ^{99m}Tc.

El agente reductor es dicloruro de estaño en ácido clorhídrico.

El procedimiento propuesto de preparación del complejo metálico se caracteriza porque el liofilizado obtenido mezclando la solución de ácido zoledrónico y la solución de dicloruro de estaño en ácido clorhídrico en atmósfera de gas inerte y una posible adición de un hidróxido de metal alcalino se mezcla con la sal de un metal del grupo isotópico y una solución de radionúclidos.

El radiofármaco propuesto contiene los complejos metálicos, que contienen isótopos radiactivos ^{99m}Tc, ^{186}Re, ^{188}Re,

con el reactivo reductor de dicloruro de estaño en ácido clorhídrico, así como, cuando sea necesario, un hidróxido de metal alcalino, un metal del grupo de isótopos y un antioxidante, ya sea el ácido ascórbico o el ácido gentisínico.

El procedimiento de producción del producto radiofarmacéutico comprende mezclar una disolución de ácido zoledrónico y una solución de dicloruro de estaño en ácido clorhídrico en un medio de gas inerte y la adición de un hidróxido de metal alcalino cuando sea necesario, para obtener el liofilizado y su consiguiente mezcla con la solución de ^{99m}Tc radioactivo. En una realización adicional, la producción de productos radiofarmacéuticos comprende mezclar una solución de ácido zoledrónico en un entorno de gas inerte, la obtención de liofilizado y su consiguiente mezcla con la solución del radionúclido ^{186}Re o ^{188}Re.

Wang et al. afirman que las sales del ácido fosfónico (en lo sucesivo denominadas "SAF") se usan para tamponar, lo que conduce a una interacción competitiva del ^{99m}Tc^{m} tanto con el ácido zoledrónico (denominado en lo sucesivo "AZ") como con las SAF. Como resultado, se forma un complejo de metal completamente diferente, que no proporciona suficiente actividad de marcaje volumétrico del AZ, lo que reduce su actividad biológica. El complejo metálico de la presente invención posee una alta actividad biológica y proporciona una mayor eficacia de los medios radiofarmacéuticos (en lo sucesivo denominados "MR") obtenidos sobre la base del complejo metálico anteriormente mencionado que contiene ácido zoledrónico. La eficacia de los MR como agente de diagnóstico -retención esquelética de los MR- equivale al 47,3 % de la dosis inyectada 3 horas después de su administración, mientras que en la solución conocida (Wang et al.) el indicador mencionado es considerablemente más bajo y equivale al 34,2 %. En la presente invención se observan diferencias considerables en la biodistribución y los índices de retención retardada (en lo sucesivo denominados "IDR") para MR y MR que usan el complejo metálico anterior. Cuando el MR se administra en la presente invención, 3 horas después de la administración, su nivel de retención en el hígado asciende a tan solo el 1,0 % de la dosis inyectada, mientras que en el caso de la administración del MR que contiene el complejo metálico anterior, su nivel de retención en el hígado equivale al 13,4 % de la dosis inyectada (3 horas después de la administración). El aumento de la retención del MR de diagnóstico en el hígado es un factor desfavorable conocido que afecta a la calidad del diagnóstico de radioisótopos. Todas las ventajas de la invención reivindicadas mencionadas anteriormente son ventajas técnicas. Los ejemplos siguientes ilustran la producción de los complejos propuestos y radiofarmacéuticos.

Ejemplo 1:

Síntesis de la preparación con el tecnecio ^{99m}:

1. Preparación del reactivo liofilizado

Se disolvieron 0,15 gramos del ácido zoledrónico en 92 ml de agua en una corriente de gas inerte. Esta operación y las siguientes se realizaron en una corriente de gas inerte. A la solución resultante se le añadieron 5 ml de la solución de dicloruro de estaño en ácido clorhídrico 1 M (6-7 mg/ml) y 3 se añadieron ml de solución de NaOH 1,5 M. La solución reactiva resultante se hizo pasar a través del filtro de 0,22 µm y se envasó en los viales medicinales por porciones de 1 ml. El contenido de los viales se liofilizó.

2. Composición del liofilizado en el vial:

Ácido zoledrónico	1,53 mg
Dicloruro de estaño, anhidro	0,3 mg
pH	4-6,5

3. Preparación

En el vial de reactivo liofilizado, se añadieron 5 ml de la solución isotónica del pertecnetato de sodio, ^{99m}Tc (740-1480 MBq/ml) del generador; esto se curó 20 minutos a temperatura ambiente.

4. Composición de la preparación:

Tecnecio ^{99m} en forma de complejo	
Con ácido zoledrónico	740-1480 MBq/ml
Ácido zoledrónico	0,31 mg/ml
Dicloruro de estaño, anhidro	0,06 mg/ml
pH	4-6
Pureza radioquímica	> 95 %

(Determinado por los procedimientos HELC y TLC)

Ejemplo 2

Síntesis de la preparación con el renio 188

1. Preparación del reactivo liofilizado

Se disolvieron 0,42 gramos del ácido gentisínico en 60 ml de agua. Esta operación y las siguientes se realizaron en una corriente de gas inerte. A la solución resultante se le añadieron 8 ml de la solución de dicloruro de estaño en ácido clorhídrico 1 M (18 mg/ml) y 40 ml de la solución acuosa de ácido zoledrónico (6 mg/ml). La solución de reactivo resultante se hizo pasar a través del filtro de 0,22 µm y se envasó en viales medicinales por porciones de 1 ml. El contenido de los viales se liofilizó.

2. Composición del reactivo liofilizado en el vial:

Ácido zoledrónico	2,2 mg
Dicloruro de estaño	1,33 mg
Ácido gentisínico	3,9 mg
pH	2,4

3. Preparación:

a) En el vial con 40 µl de perrenato de sodio a una concentración de renio de 0,8 mg/ml, se añadieron 1,5 ml de la solución de perrenato de sodio, ^{188}Re. La solución se agitó (vial n.º 2).

b) En el vial con el reactivo liofilizado (vial n.º 1), se transfirió todo el contenido del vial n.º 2 con ayuda de una jeringa; a continuación se agitó.

c) La preparación se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. Antes del uso, la solución de preparación se hizo pasar a través del filtro de 0,22 µm.

4. Composición de la preparación:

Renio-188 en forma de complejo	
Con ácido zoledrónico	740-7400 MBq/ml
Ácido zoledrónico	1,45 mg/ml
Dicloruro de estaño	0,89 mg/ml
Ácido gentisínico	2,59 mg/ml
Renio	0,02 mg/ml
pH	2-4
Pureza radioquímica	> 90 %

(Determinado por los procedimientos HELC y TLC)

Los otros complejos metálicos se producen de forma similar a los casos 1 y 2.

<u>Pruebas biológicas de los complejos metálicos propuestos</u>

Los experimentos se realizaron en ratas albinas de matorral intactas con patología ósea modelada. La patología ósea se imitó por la fractura del fémur.

Para preparar la composición, se inyectaron 5,0 ml del pertecnetato de sodio ^{99m}Tc del generador de tecnecio (FSP 42-0225-4528-03, FSP 42-0018-2694-02) en el vial de liofilizado perforando el tapón de caucho con la aguja de una jeringuilla; a continuación el vial se agitó y se curó durante 20 minutos. El volumen de 0,2 ml de la composición se inyectó en la vena caudal. 1, 3, 5 y 24 horas después de la inyección los animales fueron sacrificados por decapitación; a continuación se tomaron muestras de sangre, hígado, riñones, estómago, fémures derecho e izquierdo, y vejiga urinaria con su contenido. El radionúclido en órganos y tejidos se determinó por radiometría directa.

El índice de retención retardado se determinó como proporción de división de la concentración de la composición en el hueso femoral con la patología ósea modelada y en el hueso femoral sano.

El tratamiento estadístico utilizó el procedimiento de Student.

Los resultados se dan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1 Farmacocinética del "ácido zoledrónico, ^{99m}Tc" en órganos y tejidos de ratas hembra intactas después de introducción intravenosa (% de dosis/órgano).

Órgano/tejido	1 h	3 h	5 h	24 h
Sangre	1,7 ± 0,27	0,9 ± 0,38	0,4 ± 0,03	Trazas
Hígado	0,8 ± 0,12	1,0 ± 0,27	0,6 ± 0,11	0,2 ± 0,13
Riñones	1,3 ± 0,17	0,9 ± 0,21	1,2 ± 0,13	0,6 ± 0,32
Estómago	0,1 ± 0,03	0,1 ± 0,01	0,1 ± 0,04	0,3 ± 0,05
Vejiga urinaria (1, 3 h);	45,4 ± 4,03	30,1 ± 4,41		
Excreción (5, 24 h)			52,4 ± 2,80	39,1 ± 5,00
Fémur	1,8 ± 0,16	1,9 ± 0,35	1,6 ± 0,11	1,8 ± 0,06
Esqueleto	48,1 ± 4,36	47,3 ± 2,89	42,9 ± 2,93	49,6 ± 1,77

Tabla 2 Farmacocinética del "ácido zoledrónico, ^{99m}Tc" en órganos y tejidos de ratas hembras con patología ósea modelada después de la introducción intravenosa (% dosis/órgano).

Órgano/tejido	1 h	3 h	5 h	24 h
Sangre	1,7 ± 0,71	2,0 ± 0,81	0,5 ± 0,01	0,7 ± 0,01
Hígado	1,7 + 0,58	1,1 ± 0,42	1,0 ± 0,05	0,5 ± 0,09
Riñones	1,8 ± 0,83	1,4 ± 0,68	0,9 ± 0,06	0,5 ± 0,08
Estómago	0,4 ± 0,03	0,2 ± 0,09	0,4 ± 0,05	Trazas
Vejiga urinaria (1, 3 h);	35,1 ± 10,53	44,8 ± 3,89		
Excreción (5, 24 h)			43,4 ± 5,05	52,5 ± 10,86
Fémur normal	2,1 ± 0,20	1,9 ± 0,42	1,9 ± 0,20	1,4 ± 0,40
Fémur, fracturado	4,2 ± 1,04	4,0 ± 1,34	3,1 ± 0,70	2,5 ± 0,05
Esqueleto	57,7 ± 5,54	46,6 ± 7,81	49,9 ± 5,44	38,0 ± 11,02
Retraso del índice de retención	2,0	2,1	1,7	1,9

El estudio farmacocinético de la composición ha demostrado que la distribución de la composición se caracteriza por la aparente osteotropía. Después de la inyección intravenosa de la composición en los animales intactos, en una hora, hasta el 48 % de la actividad inyectada se localiza en el esqueleto y el 45 % se excreta del organismo con la orina. En 3 horas después de la introducción, la retención en el esqueleto es del 47 %; la excreción es del 30 %. El nivel de actividad en la sangre se reduce rápidamente; en 5 horas después del comienzo del estudio prácticamente hay trazas.

La composición soporta la gammagrafía ósea basada en los índices de retención retardada patología ósea/norma. Esto confirma la elegibilidad funcional de la composición como radiofármaco en el diagnóstico de los procedimientos patológicos del tejido óseo acompañado de los procedimientos osteoblásticos.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un complejo metálico de fórmula general

$$M(O)_kH_mA^{n-},$$

en la que M es un isótopo de Tc, Re, Sm, Lu o Y;
H es hidrógeno, A^{n-} es un anión de ácido zoledrónico,
en la que cuando M es tecnecio, k = 1, m = 1, n = 2, cuando M es renio, k = 1, m = 1, n = 1 y cuando M es samario, lutecio e itrio, k = 0, m = 1, n = 1;

caracterizado porque el liofilizado, obtenido mezclando solución de ácido zoledrónico y solución de dicloruro de estaño en ácido clorhídrico en atmósfera de gas inerte y una posible adición de hidróxido de metal alcalino, se mezcla con la sal de metal del grupo isotópico y solución de radionúclido.

2. Complejos metálicos con la fórmula general

$$M(O)_kH_mA^{n-},$$

obtenidos con el uso del procedimiento descrito en la reivindicación 1, en la que M es un isótopo de Tc, Re, Sm, Lu o Y,
H es hidrógeno, A^{n-} es un anión de ácido zoledrónico,
en la que cuando M es tecnecio, k = 1, m = 1, n = 2, cuando M es renio, k = 1, m = 1, n = 1; y cuando M es samario, lutecio o itrio, k = 0, m = 1, n = 1;

y tienen un valor de pH 2-6 y una pureza radioquímica ≥ 90-95 %, así como sus sales, hidratos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

3. Complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 2, en los que los isótopos de metales se seleccionan del grupo que consiste en ^{99m}Tc, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{90}Y, así como sus sales, hidratos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

4. Radiofármacos, que incluyen los complejos metálicos de la reivindicación 2, que contienen isótopos radiactivos de ^{99m}Tc, ^{186}Re, ^{188}Re, con el reactivo reductor de dicloruro de estaño en ácido clorhídrico, así como, cuando sea necesario, un hidróxido de metal alcalino, un metal del grupo de isótopos y un antioxidante.

5. El procedimiento de producción de productos radiofarmacéuticos de la reivindicación 4, que comprende mezclar una solución de ácido zoledrónico y una solución de dicloruro de estaño en ácido clorhídrico en un entorno de gas inerte y una adición de un hidróxido de metal alcalino cuando sea necesario, la obtención de liofilizado y la consiguiente mezcla de los mismos con la solución del radionúclido ^{99m}Tc.

6. La producción de productos radiofarmacéuticos de la reivindicación 4, que comprende mezclar una solución de ácido zoledrónico en un entorno de gas inerte, la obtención de liofilizado y la consiguiente mezcla de los mismos con la solución del radionúclido ^{186}Re o ^{188}Re.