(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 683 818**

(51) Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2012 PCT/EP2012/062034**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12175641**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2012 E 12729595 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.05.2018 EP 2723394**

(54) Título: **Formulaciones de estilbeno fluorado aceptables para la formación de imágenes mediante PET**

(30) Prioridad:

21.06.2011 EP 11005047

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2018

(73) Titular/es:

PIRAMAL IMAGING SA (100.0%)
Route de l'Ecole 13
1753 Matran, CH

(72) Inventor/es:

OLBRICH, CARSTEN;
KRAUSE, MICHAEL;
BURKHARD, ANDREAS;
RICHTER, ANNETT y
BRAUN, RAINER

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 683 818 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

Formulaciones de estilbeno fluorado aceptables para la formación de imágenes mediante PET.

Campo de la invención

La invención se refiere a formulaciones de estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo, y más particularmente a formulaciones que son capaces de ser administradas parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, en las que el ligando de amiloide beta lipófilo es un estilbeno fluorado como se define más abajo. Además, la invención se refiere a un procedimiento para la filtración estéril de formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención aceptables para la formación de imágenes de mamíferos mediante PET.

Antecedentes

El estilbeno útil para la formación de imágenes de pacientes mediante tomografía de emisión positrónica (PET) es conocido desde los documentos WO2003/018070A1 y WO2006/066104A1. El estilbeno se radiomarca con el radioisótopo ^{18}F mientras que el radiomarcaje se produce en disolución orgánica en presencia del precursor de estilbeno y [^{18}F]. El precursor de estilbeno puede estar en una condición seca, y opcionalmente tiene un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable y/o sustancias auxiliares añadidas al mismo, y un agente reductor y opcionalmente un quelante. La disolución de estilbeno radiomarcada con flúor (trazador de PET) puede contener cualquier aditivo tal como agentes que controlan el pH (por ejemplo, ácidos, bases, amortiguadores), estabilizantes (por ejemplo ácido ascórbico) o agentes isotonificantes (por ejemplo cloruro de sodio). El etanol, isopropanol, glicerol, y polietilenglicol son bien conocidos como excipientes que incrementan la solubilidad, documento WO2001/68142. Choi et al describe 18F-AV-45, un trazador estirilpiridínico de PET para la enfermedad de Alzheimer, con lo que se usa como excipiente un poliéter (PEG).

Habitualmente, los centros de suministro de PET producen por encargo una disolución madre caliente que comprende la sustancia farmacéutica que se inyecta al paciente a lo largo del día de trabajo. La disolución madre caliente debe ser estable y almacenable. Además, se pierde una cantidad significativa del trazador de PET recientemente sintetizado durante la etapa o etapas de purificación, es decir, filtración estéril. Hasta ahora, ha habido muy poco publicado sobre formulaciones aceptables para sustancias farmacéuticas de PET.

De este modo, existe la necesidad de formulaciones aceptables comercialmente aceptables que comprendan un agente de PET, caracterizadas por que el agente de PET muestra una baja solubilidad en agua, es decir, agente de PET lipófilo, en las que el agente de PET es un ligando de amiloide beta estilbeno útil para la formación de imágenes de PET.

Se ha descubierto sorprendentemente que la formulación farmacéutica reivindicada es químicamente estable y se puede almacenar por lo menos durante 8 horas, y que esta formulación farmacéutica permite la filtración estéril usando material o materiales de filtro aceptables sin pérdida de actividad.

Se ha descubierto que el estilbeno radiomarcado con flúor se solubiliza y estabiliza mediante la formulación de la presente invención. Usando esta formulación, se pueden hacer diluciones necesarias para el ajuste de la actividad en un amplio intervalo de relaciones de dilución, permitiendo el ajuste preciso para cualquier paciente en cualquier momento dado del período de caducidad. Combina buena tolerabilidad local con una fácil aplicabilidad dentro del procedimiento de fabricación para el trazador de PET radiomarcado.

La etapa de filtración estéril es necesaria para proporcionar una formulación farmacéutica parenteral estéril y similar para obtener una disolución farmacéutica aceptable para uso farmacéutico. Desafortunadamente, en muchos casos se observa una pérdida crítica de trazador de PET. De este modo, existe la necesidad de mejorar las etapas de purificación que conduzcan a un incremento del rendimiento de radiomarcaje.

Se ha descubierto sorprendentemente que la formulación farmacéutica de la presente invención se usa con éxito con un filtro estéril que reduce la adsorción sobre un filtro estéril de la sustancia farmacéutica.

Sumario

La invención se refiere a formulaciones del estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo, y más particularmente a formulaciones que son capaces de ser administradas parenteralmente, por ejemplo intravenosamente, en las que el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es una sustancia farmacéutica marcada con ^{18}F del mismo. Además, la invención se refiere a un procedimiento para la filtración estéril de dicha formulación farmacéutica.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a formulaciones que comprenden sustancias farmacéuticas, por ejemplo radiotrazadores, en las que la formulación farmacéutica es aceptable para la administración parenteral a seres

humanos.

En un primer aspecto, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas según las reivindicaciones, que comprenden

- estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo y sus sales aceptables,
- etanol,
- poliéter,
- ácido ascórbico, y
- ascorbato de sodio.

Preferentemente, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden

- 0,03 GBq/ml a 5 GBq/ml de estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo cuando F es ^{18}F, o 0,01 µg/ml a 5 µg/ml de estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo y sus sales aceptables,

- 8% v/v a 25% v/v de etanol,

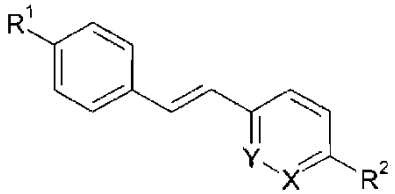
- 10% p/v a 25% p/v de poliéter,

- 0,01% a 3% p/v de ácido ascórbico, y

- 0,01% a 20% p/v de ascorbato de sodio.

Estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo:

En algunas descripciones, el término estilbeno, como se usa aquí, se refiere a compuestos de fórmula A



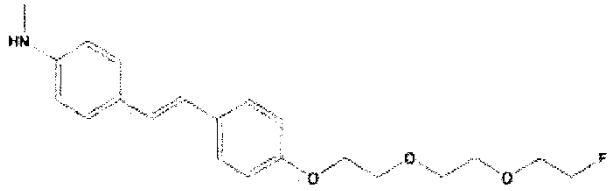
Fórmula A

en la que,

X se selecciona de entre el grupo que comprende C y N,
Y se selecciona de entre el grupo que comprende C y N,
R^1 es NR^3R^4,
preferentemente, R^3 es alquilo (C_1-C_4),
preferentemente, R^4 se selecciona de entre el grupo que comprende H y Boc (*terc*-butoxicarbonilo),
R^2 se selecciona de entre el grupo que comprende $(O\text{-}CH_2\ CH_2)_n\text{-}F$, $(O\text{-}CH_2)_n\text{-}OR^5$, OH,
preferentemente, R^5 se selecciona de entre el grupo que comprende H, $O\text{-}SO_2\text{-}R^6$,
n se selecciona de entre el grupo que comprende 1, 2, 3 y 4.
preferentemente, R^1 es $NHCH_3$ y/o
preferentemente, R^2 es $(O\text{-}CH_2\ CH_2)_n\text{-}F$ y/o
preferentemente, Y = C y/o
preferentemente, X = C y/o
preferentemente, n = 3 y/o

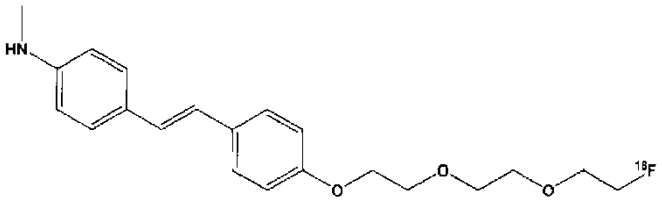
Más preferentemente, el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina en la que F es un átomo de flúor que es ^{18}F o ^{19}F y sales aceptables de la misma.

Aún más preferentemente, el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina según la Figura 1 a continuación, o Metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina según la Figura 2 a continuación.



Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina

Figura 1 Compuesto 1



Metil-[4-((18F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina

Figura 2 Compuesto 2

Preferentemente, el compuesto 1 según la Figura 1, o el compuesto 2 según la Figura 2, o una mezcla de los mismos, está presente en la formulación farmacéutica en una cantidad de alrededor de 0,01 µg/ml a 5 µg/ml, más preferentemente en una cantidad de alrededor de 0,01 a 3,5 µg/ml. Incluso más preferentemente, el compuesto 1 o 2, o una mezcla de los mismos, está o están presentes en la formulación farmacéutica en una cantidad de alrededor de 3 µg/ml.

Cuando F es ^{18}F, entonces el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es un trazador de PET presente en la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención a la dosis de 0,03 GBq/ml a 5 GBq/ml, preferentemente 0,03 GBq/ml a 3 GBq/ml.

Etanol:

Según la presente invención, el etanol está presente en la formulación farmacéutica en una cantidad de alrededor de 8% v/v a 25% v/v. Preferentemente, el etanol está presente en una cantidad máxima de 25% v/v o 20% v/v. Más preferentemente, el etanol está presente en una cantidad de alrededor de 10% v/v a 15% v/v, más preferentemente 15% v/v. Preferentemente, el etanol es un etanol del 96% hasta 100%. Preferentemente, el etanol está en una cantidad de alrededor de 15% v/v.

Poliéter:

Según la presente invención, el poliéter está presente en la formulación farmacéutica en una cantidad de 10% p/v a 25% p/v. Preferentemente, el poliéter está presente en una cantidad de alrededor de 10% p/v a 20% p/v, más preferentemente 20% p/v. El poliéter es preferentemente un poli(etilenglicol) (PEG), tal como PEG 300, PEG 400 o PEG 1500.

Preferentemente, el poliéter es PEG 400 en una cantidad de alrededor de 20% p/v.

Ácido ascórbico:

Según la presente invención, el ácido ascórbico está presente en la formulación farmacéutica en una cantidad de 0,01% a 3% p/v. Preferentemente, el ácido ascórbico está presente en una cantidad de 0,01% p/v a 1,5% p/v, más preferentemente está presente en una cantidad de alrededor de 0,44% p/v.

Ascorbato de sodio:

Según la presente invención, el ascorbato de sodio está presente en la formulación farmacéutica en una cantidad de 0,01% a 20% p/v. Preferentemente, el ascorbato de sodio está presente en una cantidad de 1,5% p/v a 5% p/v, más preferentemente está presente en una cantidad de alrededor de 2,88% p/v.

Preferentemente, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden

- estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo y sus sales aceptables,
- etanol,
- poli(etilenglicol),
- ácido ascórbico, y
- ascorbato de sodio.

Más preferentemente, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden

- metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina o metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, o una mezcla de las mismas, y sales aceptables de las mismas,

- etanol,

- poli(etilenglicol),

- ácido ascórbico, y

- ascorbato de sodio.

Incluso más preferentemente, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden:

- 0,03 GBq/ml a 5 GBq/ml de metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y sales aceptables de la misma,

- 8% v/v a 25% v/v de etanol,

- 10% p/v a 25% p/v de poli(etilenglicol),

- 0,01% a 1,5% p/v de ácido ascórbico, y

- 1,5% p/v a 5% p/v de ascorbato de sodio.

Incluso más preferentemente, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden:

- 0,03 GBq/ml a 5 GBq/ml de metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y sales aceptables de la misma,

- 10% v/v a 15% v/v de etanol,

- 10% p/v a 20% p/v de poli(etilenglicol),

- 0,01% a 1,5% p/v de ácido ascórbico, y

- 1,5% p/v a 5% p/v de ascorbato de sodio.

Incluso más preferentemente, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden:

- 0,03 GBq/ml a 5 GBq/ml de metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y sales aceptables de la misma,

- 15% v/v de etanol,

- 20% p/v de PEG 400,

- 0,44% p/v de ácido ascórbico, y

- 2,88% p/v de ascorbato de sodio.

Incluso más preferentemente, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden:

- 0,01 µg/ml a 5 µg/ml de metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina o una mezcla de metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, y sales aceptables de las mismas,

- 8% v/v a 25% v/v de etanol,

- 10% p/v a 25% p/v de poli(etilenglicol),
- 0,01% a 1,5% p/v de ácido ascórbico, y
- 1,5% p/v a 5% p/v de ascorbato de sodio.

Incluso más preferentemente, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden:

- 0,01 µg/ml a 5 µg/ml de metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina o una mezcla de metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, y sales aceptables de las mismas,
- 10% v/v a 15% v/v de etanol,
- 10% p/v a 20% p/v de poli(etilenglicol),
- 0,01% a 1,5% p/v de ácido ascórbico, y
- 1,5% a 5% p/v de ascorbato de sodio.

Incluso más preferentemente, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden:

- 3 µg/ml de metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina o una mezcla de metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, y sales aceptables de las mismas,
- 15% v/v de etanol,
- 20% p/v de PEG 400,
- 0,44% p/v de ácido ascórbico, y
- 2,88% p/v de ascorbato de sodio.

Preferentemente, la formulación farmacéutica comprende una mezcla de compuestos 1 y 2 según las Figuras 1 y 2, o una mezcla de sales aceptables de los mismos.

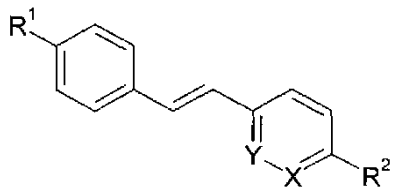
Las formulaciones de la presente invención son formulaciones farmacéuticas aceptables para la administración parenteral en mamíferos para llevar a cabo la formación de imágenes mediante PET.

La formulación farmacéutica tiene un pH de alrededor de 4,5 a 8,5, preferentemente 5 a 6, que es aceptable para la inyección en un paciente.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden un estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo de la Fórmula general A, o las Figuras 1 y 2 como se exponen más abajo.

<u>Estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo:</u>

En algunas descripciones, el término estilbeno, como se usa en el segundo aspecto, se refiere a compuestos de fórmula A



Fórmula A

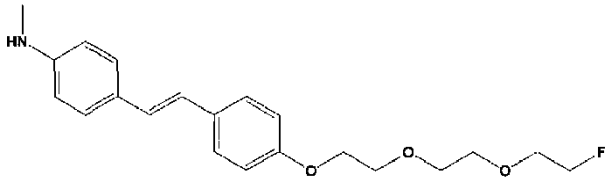
en la que,

X se selecciona de entre el grupo que comprende C y N,
Y se selecciona de entre el grupo que comprende C y N,

R^1 es NR^3R^4,
preferentemente, R^3 es alquilo (C_1-C_4),
preferentemente, R^4 se selecciona de entre el grupo que comprende H y Boc (*terc*-butoxicarbonilo),
R^2 se selecciona de entre el grupo que comprende $(O\text{-}CH_2\ CH_2)_n\text{-}F$, $(O\text{-}CH_2)_n\text{-}OR^5$, OH,
preferentemente, R^5 se selecciona de entre el grupo que comprende H, $O\text{-}SO_2\text{-}R^6$.
n se selecciona de entre el grupo que comprende 1, 2, 3 y 4.
preferentemente, R^1 es $NHCH_3$.y/o
preferentemente, R^2 es $(O\text{-}CH_2\ CH_2)_n\text{-}F$ y/o
preferentemente, Y = C y/o
preferentemente, X = C y/o
preferentemente, n = 3 y/o

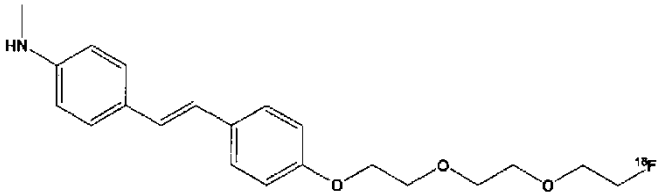
Más preferentemente, el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina en la que F es un átomo de flúor que es ^{18}F o ^{19}F y sales aceptables de la misma.

Aún más preferentemente, el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es Metil-[4-((F)-2-14-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina según la Figura 1 a continuación, o Metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina según la Figura 2 a continuación.



Metil-[4-((F)-2-14-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina

Figura 1 Compuesto 1



Metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina

Figura 2 Compuesto 2

Preferentemente, el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es una metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, en la que F es un átomo de flúor que es ^{18}F o ^{19}F, o una mezcla de los mismos.

El procedimiento comprende las etapas de

- solubilizar en etanol el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo,

- añadir la disolución etanólica de la primera etapa a una mezcla de poliéter, ácido ascórbico, y ascorbato de sodio.

Las formas de realización descritas anteriormente para el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo según la Fórmula general A, y las Figuras 1 y 2, etanol, poliéter, ácido ascórbico, y ascorbato de sodio están incluidas dentro del contexto más debajo de un procedimiento para la preparación.

Preferentemente, el procedimiento comprende las etapas de

- solubilizar en etanol metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, o una mezcla de metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y Metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, y

- añadir la disolución etanólica de la primera etapa a una mezcla de poliéter, ácido ascórbico, y ascorbato de sodio.

Más preferentemente, el procedimiento comprende las etapas de

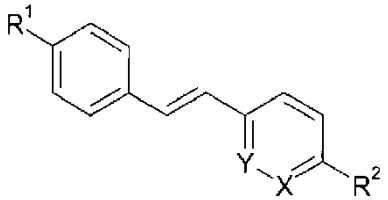
- solubilizar en etanol 3 µg/ml de metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, o una mezcla de metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, y

- añadir la disolución etanólica de la primera etapa a una mezcla de PEG 400, ácido ascórbico, y ascorbato de sodio, dando como resultado una concentración final de 15% v/v de etanol, 20% p/v de PEG 400, 0,44% p/v de ácido ascórbico, y 2,88% p/v de ascorbato de sodio.

En un tercer aspecto, la descripción se refiere a un procedimiento para la filtración estéril de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden un estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo según la Fórmula general A, y según las Figuras 1 y 2 como se exponen más abajo.

Estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo:

El término estilbeno se puede referir a compuestos de fórmula A



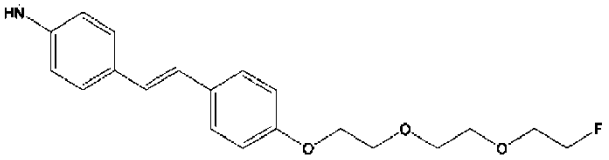
Fórmula A

en la que,

X se selecciona de entre el grupo que comprende C y N,
Y se selecciona de entre el grupo que comprende C y N,
R^1 es NR^3R^4,
preferentemente, R^3 es alquilo (C_1-C_4),
preferentemente, R^4 se selecciona de entre el grupo que comprende H y Boc (*terc*-butoxicarbonilo),
R^2 se selecciona de entre el grupo que comprende $(O\text{-}CH_2\ CH_2)_n\text{-}F$, $(O\text{-}CH_2)_n\text{-}OR^5$, OH,
preferentemente, R^5 se selecciona de entre el grupo que comprende H, $O\text{-}SO_2R^6$,
n se selecciona de entre el grupo que comprende 1, 2, 3 y 4.
preferentemente, R^1 es $NHCH_3$.y/o
preferentemente, R^2 es $(O\text{-}CH_2\ CH_2)_n\text{-}F$ y/o
preferentemente, Y = C y/o
preferentemente, X = C y/o
preferentemente, n = 3 y/o

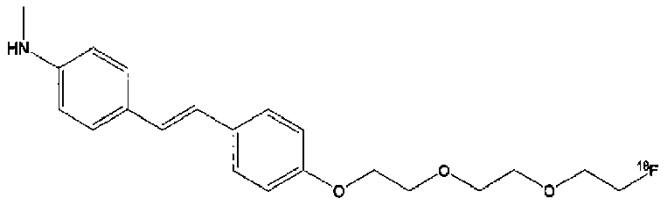
Más preferentemente, el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina en la que F es un átomo de flúor que es ^{18}F o ^{19}F y sales aceptables de la misma.

Aún más preferentemente, el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina según la Figura 1 a continuación, o Metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina según la Figura 2 a continuación.



Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina

Figura 1 Compuesto 1



Metil-[4-((18F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina

Figura 2 Compuesto 2

Preferentemente, el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, en la que F es un átomo de flúor que es ^{18}F o ^{19}F, o una mezcla de los mismos.

Se descubrió sorprendentemente que la adsorción sobre filtro estéril disminuye fuertemente cuando se usa la formulación farmacéutica de la presente invención. El filtro estéril puede ser un filtro estéril estándar usado para la filtración de radiotrazadores. Tales filtros estériles son bien conocidos en la técnica.

Los procedimientos para la filtración estéril de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención comprenden la etapa de llevar la formulación farmacéutica de la presente invención sobre un filtro estéril.

El estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo según la Fórmula general A, y las Figuras 1 y 2 como se describen anteriormente, son sustancias hidrófobas, y las formulaciones farmacéuticas reivindicadas permiten la disolución de las sustancias en las dosis requeridas. Es bien conocido y sabido que los filtros hidrófobos tienen afinidad por sustancias hidrófobas. Se descubrió sorprendentemente que las formulaciones farmacéuticas de la presente invención previenen esta adsorción y permiten una filtración estéril de alto rendimiento.

Preferentemente, el procedimiento para la filtración estéril de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención comprende la etapa de llevar la formulación farmacéutica de la presente invención sobre un filtro estéril de politetrafluoroetileno (PTFE), por ejemplo Sartorius Minisart 0,2 µm (número de orden 16596), o un filtro estéril de polifluoruro de vinilideno (PVDF), por ejemplo Millipore Millex 0,2 µm SLGV033RS.

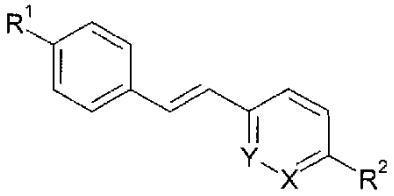
Más preferentemente, el filtro hidrófobo es un filtro estéril de politetrafluoroetileno (PTFE).

Opcionalmente, el procedimiento de filtración estéril está precedido por la preparación de la formulación farmacéutica de la presente invención.

Las formas de realización descritas anteriormente para el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo según la Fórmula general A, y las Figuras 1 y 2, etanol, poliéter, ácido ascórbico, y ascorbato de sodio, también están incluidas dentro del contexto más abajo del cuarto, quinto y sexto aspecto como sigue:

<u>Estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo:</u>

El término estilbeno se puede referir a compuestos de fórmula A



Fórmula A

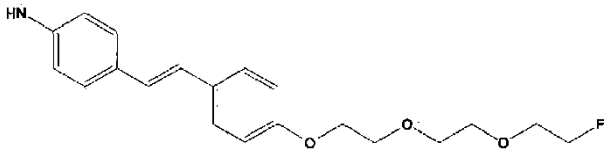
en la que,

X se selecciona de entre el grupo que comprende C y N,
Y se selecciona de entre el grupo que comprende C y N,
R^1 es NR^3R^4,
preferentemente, R^3 es alquilo (C_1-C_4),
preferentemente, R^4 se selecciona de entre el grupo que comprende H y Boc (*terc*-butoxicarbonilo),
R^2 se selecciona de entre el grupo que comprende $(O\text{-}CH_2\ CH_2)_n\text{-}F$, $(O\text{-}CH_2)_n\text{-}OR^5$, OH,
preferentemente, R^5 se selecciona de entre el grupo que comprende H, $O\text{-}SO_2\text{-}R^6$,

n se selecciona de entre el grupo que comprende 1, 2, 3 y 4.
preferentemente, R^1 es $NHCH_3$.y/o
preferentemente, R^2 es $(O\text{-}CH_2\ CH_2)_n\text{-}F$ y/o
preferentemente, Y = C y/o
preferentemente, X = C y/o
preferentemente, n = 3 y/o

Más preferentemente, el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina en la que F es un átomo de flúor que es ^{18}F o ^{19}F y sales aceptables de la misma.

Aún más preferentemente, el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina según la Figura 1 a continuación, o Metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina según la Figura 2 a continuación.



Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina

Figura 1 Compuesto 1

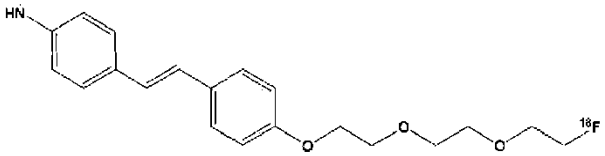


Figura 2 Compuesto 2

En un cuarto aspecto, la invención se refiere al uso de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención para la fabricación de una formulación para formación de imágenes mediante PET aceptable, para administración parenteral a mamíferos.

En un quinto aspecto, la invención se refiere al uso de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención para la fabricación de un medicamento para radioterapia aceptable, para administración parenteral a mamíferos.

En un sexto aspecto, los inventores han descubierto un procedimiento para obtener formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención que se pueden integrar fácilmente en los procedimientos farmacéuticos llevados a cabo por dispositivos automatizados conocidos en la técnica.

El procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica filtrada estéril comprende las etapas de

- obtener un radiotrazador a través de un dispositivo automatizado para uso farmacéutico,
- purificar el radiotrazador usando cartuchos o columnas de extracción en fase sólida, en los que el radiotrazador se eluye con una composición que comprende etanol, opcionalmente solubilizar el radiotrazador en etanol,
- añadir el eluato etanólico a la mezcla de poliéter, ácido ascórbico, y ascorbato sódico para obtener las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, y
- filtrar de forma estéril la formulación farmacéutica según la presente invención.

El radiotrazador es preferentemente un estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo según la Fórmula general A, y las Figuras 1 y 2, y más preferentemente metil-[4-((18F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, y etanol, poliéter, ácido ascórbico, y ascorbato sódico, como se define anteriormente.

El filtro estéril es un filtro estéril de politetrafluoroetileno (PTFE) o polifluoruro de vinilideno (PVDF). Preferentemente, el filtro estéril es filtro estéril de politetrafluoroetileno (PTFE).

La invención también se refiere a

- un dispositivo para la preparación de las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, en el que el radiotrazador se obtiene preferentemente a través de un dispositivo automatizado para uso farmacéutico.

Definiciones

Los términos usados a lo largo de toda la memoria descriptiva y en las reivindicaciones de la presente invención se definen más abajo, pero no limitan el alcance de la invención.

"Sales aceptables" de los compuestos según la invención incluyen sales de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, y ácido benzoico.

"Sales aceptables" de los compuestos según la invención también incluyen sales de bases habituales, tales como, a título de ejemplo y a título preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y sales de potasio), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo sales de calcio y sales de magnesio), y sales de amonio, derivadas de amoníaco o de aminas orgánicas que tienen 1 a 16 átomos de carbono, tales como, a título de ejemplo y a título preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

"Halógeno" significa cloro, yodo, fluoro y bromo. Preferentemente, halógeno significa yodo o bromo.

Los términos "poliéter/poliéteres" se refieren a compuestos con más de un grupo éter. En particular, dicho término se refiere a polímeros que contienen el grupo funcional éter en su cadena principal. Aunque el término se refiere generalmente a polímeros como polietilenglicol y polipropilenglicol, algunas veces pueden estar incluidos compuestos de bajo peso molecular tales como los éteres corona.

A este respecto, el término "glicol" se refiere a polímeros de masa molar en el intervalo bajo a medio.

Una "sustancia farmacéutica o radiotrazador" es un compuesto aceptable para uso en aplicaciones médicas tales como formación de imágenes nucleares, quimioterapia, y similares. Las sustancias farmacéuticas se proporcionan generalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El trazador de PET es un radiotrazador.

Una "formulación farmacéutica aceptable" se hace aceptable para uso farmacéutico ajustando el pH, la concentración y otras características físicas de la preparación farmacéutica bien conocidas en la técnica.

Las expresiones "químicamente estable, estabilidad", según la presente invención, reflejan un intervalo de concentración de los compuestos según la Fórmula general A y compuestos según las Figuras 1 o 2, o una mezcla de los mismos, o sales aceptables de los mismos, como se reivindican para las formulaciones farmacéuticas proporcionadas, de por lo menos 95% a 105%, preferentemente 98% a 105%, después de por lo menos 12 horas de almacenamiento con respecto a la concentración respectiva tras la preparación de acuerdo con la invención, caracterizado además por que las disoluciones respectivas permanecen transparentes sin partículas visibles después de por lo menos 12 horas de almacenamiento. La expresión "intervalo de concentración del compuesto 2", como se usa aquí, está corregida para el decaimiento de flúor-18.

Además, las expresiones "químicamente estable, estabilidad" según la presente invención se refieren a formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto según la Figura 2, caracterizado por que dichas formulaciones proporcionan el compuesto 2 con una pureza radioquímica de >93%, preferentemente >95%.

El término "almacenamiento" se refiere a las condiciones de almacenamiento de 0ºC a 40ºC, preferentemente a condiciones de almacenamiento de 10ºC a 40ºC, más preferentemente a condiciones de almacenamiento ambientales de 25 +/- 10ºC. Los términos "parenteral/parenteralmente" se refieren a la introducción de un medicamento o formulación farmacéutica de acuerdo con la invención en el sujeto o paciente a administrar para la formación de imágenes mediante PET a través de una ruta distinta del tubo digestivo, en particular a través de infusión intravenosa, inyección o implante.

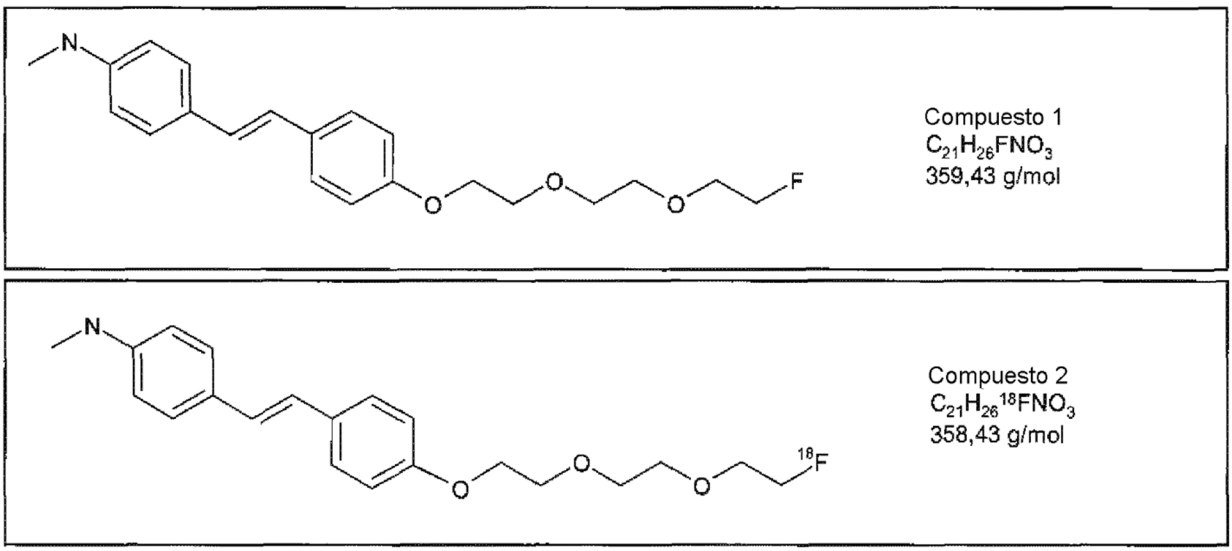
Excepto que se especifique de otro modo, cuando se haga referencia generalmente en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones que se acompañan a "compuesto/compuestos" o "compuesto/compuestos" de Fórmula A, y de las Figuras 1 y 2 según la presente invención, así como cuando se haga referencia a cualquier composición o formulación farmacéutica de los mismos en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones que se acompañan per se, se incluyen todos los hidratos, solvatos, sales, y complejos de los mismos correspondientes.

Abreviaturas

GBq	Giga Becquerel
RT	Temperatura ambiente
PBS	Disolución salina amortiguada con fosfato
PET	Tomografía de emisión positrónica
WFI	Agua para inyección

Datos experimentales

Ejemplo 1. Compuestos 1 (marcado con flúor) y 2 (radiomarcado con flúor)



Ejemplo 2. Formulaciones que comprenden el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo

Procedimiento general

Para imitar el procedimiento de fabricación en el departamento de radiofarmacia, se desarrolló el siguiente procedimiento.

Formulación 1 que contiene Compuesto 1:

Se pesaron juntos ácido ascórbico y ascorbato sódico. Después, se añadieron agua y PEG, y la mezcla se agitó. El compuesto 1 de estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo se pesó y se disolvió en etanol. Esta disolución se añadió a la mezcla de poliéter, ácido ascórbico, ascorbato de sodio y agua, y la preparación se mezcló.

Ingredientes	Formulación 1
Compuesto 1	30 µg
Etanol al 96%	1,5 ml
Polietilenglicol (PEG 400)	2 g
Ácido ascórbico	0,044 g
Ascorbato de sodio	0,288 g
Agua	ad 10 ml
pH	aprox. 5,5

Puesto que las disoluciones de estilbeno son sensibles a la luz, las disoluciones se almacenaron con protección frente a la luz.

Ejemplo 3. Estabilidad de la Formulación 1 que comprende la sal de HCl del compuesto 1 durante 12 horas a temperatura ambiente (RT)

Se preparó la Formulación 1 que contiene 3 µg/ml de Compuesto 1 (de acuerdo con 3,3 µg/ml de sal de HCl de compuesto 1). El ensayo se analizó tras la preparación y después de 12 horas de almacenamiento según el período de caducidad corto del trazador para formación de imágenes de PET, que se espera típicamente que esté entre 6 y 10 horas. Se prepararon ocho lotes individuales y se analizaron para el ensayo.

La Tabla 1 indica los resultados del ensayo de estabilidad después de 12 horas de n = 8 lotes fabricados individualmente.

Tabla 1. Contenido de Compuesto 1 tras 12 h de almacenamiento en tres condiciones de almacenamiento diferentes

Condición de almacenamiento	n	Inspección visual	Contenido de Compuesto 1 en % después de 12 h *(min. - max.)*[1]		$\Delta_{Filtración}$ en % *(min. - max.)*
			antes de la filtración	después de la filtración (Minisart HY 0,2 µm)	
RT	8	disolución transparente, sin partículas visibles	98,9 (97,4 - 100,1)	97,0 (95,6 - 97,8)	1,9 (1,4-2,6)
1 Concentración después de 12 horas con respecto a la concentración respectiva tras la preparación que estaba en un intervalo de 2,97 a 3,14 µg/ml.					

Minisart HY 0,2 µm es un filtro estéril con membrana hidrófoba de PTFE.

El ensayo del compuesto 1 permanece dentro del intervalo de 95% a 105% en las 12 horas del tiempo de observación, y no hay tendencia a la reducción con el tiempo. El compuesto 1 se puede considerar que es químicamente estable en la formulación.

Ejemplo 4. Filtros hidrófobos y adsorción

La Formulación 1 que comprende el compuesto 1 se preparó como se ha indicado anteriormente, y se filtró usando filtros estériles selectos. La adsorción del compuesto 1 se determinó midiendo la concentración del Compuesto 1 antes y después de la filtración de 10 ml de Formulación 1 y el cálculo subsiguiente de la adsorción. La Tabla 2 indica los resultados de los experimentos de adsorción usando filtros diferentes.

Tabla 2. Adsorción del filtro del compuesto 1 (n = 6)

	Minisart$^{High\ Flow}$ 0,2 µm (Sartorius Stedim)	Pall HP2002 0,2 µm (Pall)	Millex GV 0,22 µm (Millipore)	Minisart HY 0,2 µm (Sartorius Stedim)	Minisart SRP25 0,2 µm (Sartorius Stedim)
Nº de orden	16532	HP2002	SLGV033RS	16596-HYK	17575
Membrana de filtro	Polietersulfona hidrófoba	Versapor® R hidrófobo	Material hidrófobo de PVDF que se hizo hidrófilo mediante modificación de la superficie.	PTFE hidrófobo	PTFE hidrófobo
Filtrado (%)	63,9 ± 1,8	85,8 ± 0,3	94,0 ± 0,7	98,8 ± 0,6	99,4 ± 0,3
Adsorción	36,1%	14,2%	6,0%	1,2%	0,6%

Solamente las unidades de filtro que contienen PTFE y PVDF muestran una cantidad baja de compuesto 1 adsorbida sobre el material de filtro.

Ejemplo 5. Adsorción y composición de las formulaciones usando Compuesto 1

La Formulación 1 se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 2. La Formulación 2 y la Formulación Estándar se prepararon de forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 3. Composición de formulaciones ensayadas

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación estándar
Compuesto 1	30,0 µg	30,0 µg	30,0 µg
Etanol al 96%	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml
Ácido ascórbico	0,044 g	0,044 g	-
Ascorbato de sodio	0,288 g	0,288 g	-
PEG 400	2,0 g	-	-
Disolución salina isotónica	-	-	8,5 ml
Disolución de PBS	-	-	50 µl
WFI	hasta 10 ml	hasta 10 ml	hasta 10 ml
pH	5,5	5,1	7,3

Tabla 4. Adsorción del filtro de diferentes formulaciones usando el filtro Minisart HY (artículo nº 16596-HYK), n = 6

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación estándar
Filtrado (%)	98,8 ± 0,6	74,7 ± 6	42,8 ± 2,4
Adsorción	1,2%	25,3%	57,2%

Tabla 5. Adsorción del filtro de diferentes formulaciones usando el filtro Millex GV (artículo nº SLGV033RS), n = 6

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación estándar
Filtrado (%)	94,0 ± 0,7	55,9 ± 2,3	40,8 ± 0,8
Adsorción	6,0%	44,1%	59,2%

REIVINDICACIONES

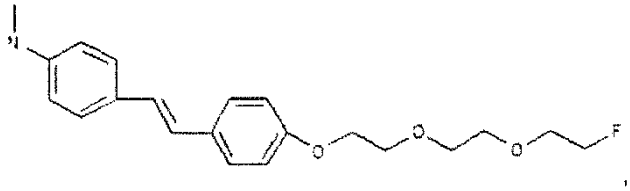
1. Formulación farmacéutica que comprende

- estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo y sales aceptables del mismo,
- etanol (8% v/v a 25% v/v),
- poliéter (10% p/v a 25% p/v),
- ácido ascórbico (0,01% p/v a 1,5% p/v), y
- ascorbato de sodio (1,5% p/v a 5% p/v).

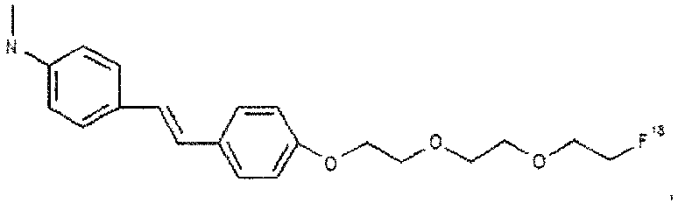
2. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende

- estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo y sales aceptables del mismo,
- etanol (8% v/v a 25% v/v),
- poliéter (10% p/v a 25% p/v),
- ácido ascórbico (0,44% p/v), y
- ascorbato de sodio (2,88% p/v).

3. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1 y 2, en la que el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo es metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina



o una mezcla de metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y metil-[4-(^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina,



y sales aceptables de las mismas.

4. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1 a 3 y como se define a continuación

- 0,03 GBq/ml a 5 GBq/ml de Metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina,
- 8% v/v a 25% v/v de etanol,
- 10% p/v a 25% p/v de poli(etilenglicol),
- 0,01% a 1,5% p/v de ácido ascórbico, y
- 1,5% p/v a 5% p/v de ascorbato de sodio.

5. Formulación farmacéutica según la reivindicación 4 y como se define a continuación

- 0,03 GBq/ml a 5 GBq/ml de Metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina,
- 15% v/v de etanol,
- 20% p/v de PEG 400,
- 0,44% p/v de ácido ascórbico, y
- 2,88% p/v de ascorbato de sodio.

6. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1 a 3 y como se define a continuación

- 0,01 µg/ml a 5 µg/ml de Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina o una mezcla de Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y Metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, y sales aceptables de las mismas,

- 8% v/v a 25% v/v de etanol,

- 10% p/v a 25% p/v de poli(etilenglicol),
- 0,01% p/v a 1,5% p/v de ácido ascórbico, y
- 1,5% p/v a 5% p/v de ascorbato de sodio.

7. Formulación farmacéutica según la reivindicación 6 y como se define a continuación

- 3 µg/ml de Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina o una mezcla de Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y Metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, y sales aceptables de las mismas,
- 15% v/v de etanol,
- 20% p/v de PEG 400,
- 0,44% p/v de ácido ascórbico, y
- 2,88% p/v de ascorbato de sodio.

8. Procedimiento para obtener la formulación farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas siguientes:

- solubilizar en etanol el estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo,
- añadir la disolución etanólica de la primera etapa a una mezcla de poliéter, ácido ascórbico, y ascorbato de sodio.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, que comprende las etapas siguientes:

- solubilizar en etanol 3 µg/ml de Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, o una mezcla de Metil-[4-((F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina y Metil-[4-((^{18}F)-2-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-vinil)-fenil]-amina, y
- añadir la disolución etanólica de la primera etapa a una mezcla de PEG 400, ácido ascórbico, y ascorbato de sodio, dando como resultado una concentración final de 15% v/v de etanol, 20% p/v de PEG 400, 0,01% p/v a 1,5% p/v de ácido ascórbico, y 1,5% p/v a 5% p/v de ascorbato de sodio.

10. Procedimiento para la filtración estéril de la formulación farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 7, en el que la formulación farmacéutica se administra sobre un filtro estéril de politetrafluoroetileno (PTFE) o de polifluoruro de vinilideno (PVDF), preferentemente se administra sobre un filtro estéril de politetrafluoroetileno (PTFE).

11. Procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica filtrada estéril, que comprende las etapas siguientes:

- obtener un radiotrazador a través de un dispositivo automatizado para uso farmacéutico,
- purificar el radiotrazador utilizando unos cartuchos o una columna de extracción en fase sólida, en los que el radiotrazador se eluye con una composición que comprende etanol, opcionalmente solubilizar el radiotrazador en etanol,
- añadir el eluato etanólico a la mezcla de poliéter, ácido ascórbico, ascorbato sódico y agua para obtener la formulación farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 7, y
- filtrar de forma estéril la formulación farmacéutica,

en el que el radiotrazador es un estilbeno ligando de amiloide beta lipófilo, y el filtro estéril es un filtro estéril de politetrafluoroetileno (PTFE) o polifluoruro de vinilideno (PVDF), preferentemente el filtro estéril es un politetrafluoroetileno (PTFE).