

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 314**

51 Int. Cl.:

A61K 51/12 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2013 PCT/US2013/036027**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13173004**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2013 E 13790824 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2836241**

54 Título: **Métodos de síntesis radiofarmacéutica**

30 Prioridad:

10.04.2012 US 201261622515 P

14.03.2013 US 201361785623 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2019

73 Titular/es:

LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC. (100.0%)
331 Treble Cove Road
North Billerica, MA 01862, US

72 Inventor/es:

CESATI, RICHARD R. y
CASTNER, JAMES F.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 725 314 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

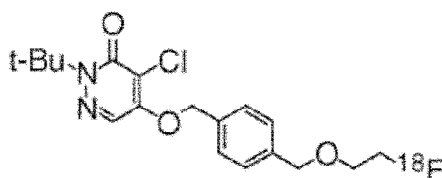
Métodos de síntesis radiofarmacéutica

5 SUMARIO DE LA INVENCION

[0001] La invención se basa en el hallazgo inesperado de que el aumento de los rendimientos de determinados productos radiofarmacéuticos pueden lograrse cuando se utilizan filtros particulares para esterilizar soluciones que comprenden los radiofármacos. Los filtros se usan típicamente en una etapa de esterilización final después de la síntesis, sin embargo, debe entenderse que la invención no está tan limitada y los filtros se pueden usar en cualquier etapa durante o después de la síntesis. El mayor rendimiento alcanzado con filtros particulares, de acuerdo con la invención, se refiere a las propiedades de retención diferencial de los diversos filtros analizados. No se reconocía ni se esperaba antes de la invención que los filtros en particular demostraran los diversos perfiles de retención observados y documentados en este documento. Además, no se podía predecir cuál de los filtros probados sería el mejor en función de las diversas propiedades conocidas de los distintos filtros (por ejemplo, hidrofobicidad, etc.).

[0002] De acuerdo con la invención, se encontró que un filtro compuesto de celulosa regenerada (como el filtro Sartorius RC) y un filtro compuesto de politetrafluoroetileno (como el filtro PTFE de Millipore) eran los filtros de mejor rendimiento en términos de retención más baja del radiofármaco filtrado. Es sorprendente que dos de estos tipos de filtros dispares tengan un rendimiento relativamente equivalente y mejor que otros filtros que sean más similares a uno u otro de los filtros RC o PTFE. Como ejemplo, un filtro de polivinilidendifluoruro (PVDF, por sus siglas en inglés) que es estructuralmente más similar al PTFE que el RC, se desempeñó menos que el filtro RC en términos de retención reducida del radiofármaco. También sorprendentemente, la matriz dentro de la cual se proporcionó el radiofármaco no se modificó, y fue capaz de tolerar diferentes filtros sin comprometer el rendimiento del radiofármaco.

El documento WO 2011/097649 A2 describe "methods and systems comprising imaging agent 1, including methods of imaging in a subject comprising administering a composition comprising imaging agent 1 to a subject by injection, infusion, or any other known method, and imaging the area of the subject wherein the event of interest is located". El ejemplo 13 del documento WO 2011/097649 A2 se refiere a un proceso de filtración aséptica utilizando un filtro de PVDF. El agente de imagen 1 en el documento WO 2011/097649 A2 tiene la siguiente estructura:



AGENTE DE IMAGEN 1

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

45 [0003]

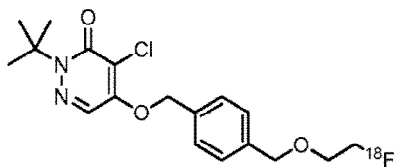
FIG. 1 es un gráfico que muestra la eficiencia de transferencia de líquido a través de filtros seleccionados.
 FIG. 2 es un gráfico de barras que muestra la dependencia de la retención del analito individual en la tasa de filtración general.
 FIG. 3 es un gráfico de barras que muestra la dependencia de la retención del analito individual en la concentración global de la solución.
 FIG. 4 es un gráfico de barras que muestra la dependencia de la retención del analito individual en la composición de la membrana del filtro.
 FIG. 5 es un gráfico de barras que muestra la dependencia de la retención de analito individual en la membrana de filtro y la composición del alojamiento.
 FIG. 6 es una gráfica que muestra los resultados de un estudio de lavado.
 FIG. 7 es un gráfico de barras que muestra la dependencia de la retención del analito individual sobre el tamaño del filtro y la composición de la membrana.
 FIG. 8 es un gráfico de barras que muestra una comparación de filtros seleccionados.
 FIG. 9 es un gráfico de barras que muestra la dependencia de la retención de flurpiridaz F 18 en filtros seleccionados y módulos de síntesis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

65 [0004] La invención proporciona un método que comprende hacer pasar una composición radiofarmacéutica que devengan ^{18}F a través de un filtro de celulosa regenerada o un filtro de politetrafluoroetileno, consiguiendo de esta

manera una composición radiofarmacéutica filtrada, en donde el radiofármaco que lleva ^{18}F es

5

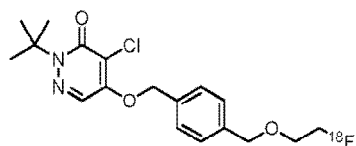


flurpiridaz F 18

10

[0005] El método de la invención se pueden usar para esterilizar un radiofármaco que lleva ^{18}F (es decir, una composición destinada para el uso in vivo, típicamente como un agente de imagen, que comprende ^{18}F), en el que el radiofármaco que lleva ^{18}F es

15

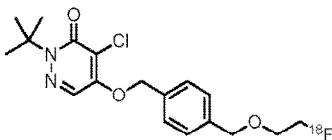


flurpiridaz F 18

20

Debe entenderse que el método también puede usarse para esterilizar otros radiofármacos. El método de la invención también se puede usar para separar simplemente un radiofármaco, en el que la radiofarmacéutica con ^{18}F es

30



flurpiridaz F 18

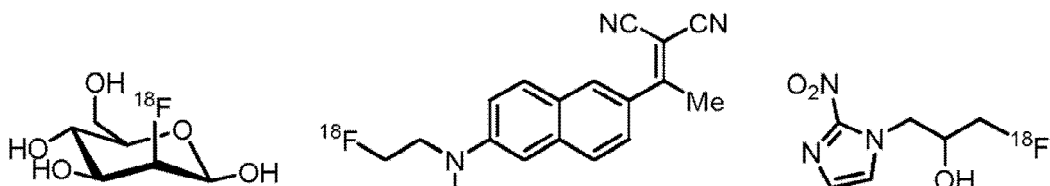
35

de otros agentes, incluidos productos de degradación, contaminantes y similares, independientemente de si la solución filtrada definitiva se considera estéril.

40

[0006] De acuerdo con la presente divulgación otros ejemplos de radiofármacos que llevan ^{18}F incluyen, pero no se limitan a

45



$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ (clogP = -2.01),

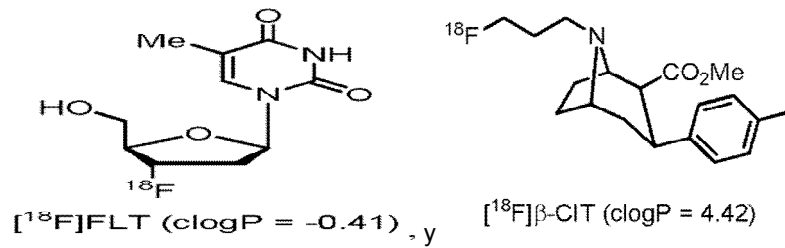
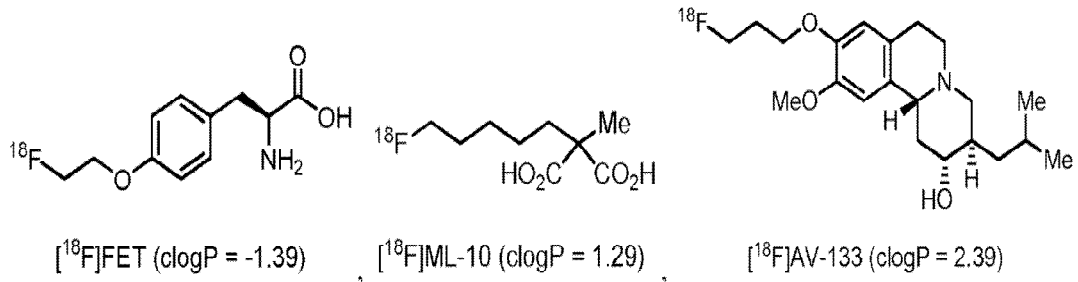
$[^{18}\text{F}]\text{FDDNP}$ (clogP = 3.42)

$[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ (clogP = -0.54)

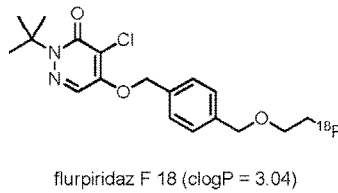
55

60

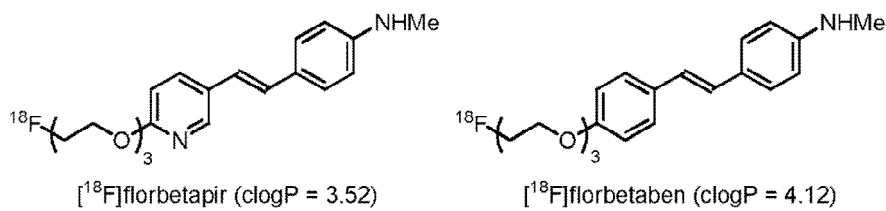
65



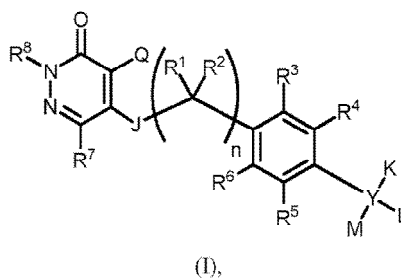
25 **[0007]** En los métodos de la presente invención, el radiofármaco que contiene ^{18}F es:



40 **[0008]** De acuerdo con la presente divulgación, otros ejemplos incluyen florbetapir y florbetaben (divulgados en los EE. UU. 7687052 y 7807135, respectivamente y se muestran a continuación)



55 **[0009]** En algunos aspectos de la divulgación, el producto radiofarmacéutico tiene una estructura como en la fórmula (I),



en donde:

J se selecciona entre N (R⁹), S, O, C(=O), C(=O)O, NHCH₂CH₂O, un enlace o C(=O)N(R⁹); cuando está presente, K se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, alquilo C₁-C₆, heteroarilo, y un resto de formación de imágenes;

cuando está presente, L se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, alquilo C₁-C₆, heteroarilo, y un resto de formación de imágenes;

M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, alquilo C₁-C₆, heteroarilo, y un resto de formación de imágenes; o

L y M, junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de tres, cuatro, cinco o seis miembros;

Q es halo o haloalquilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

R¹, R², R⁷ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y un resto de imagen;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilquilo, alquiloxi, alquilo C₁-C₆, y un resto de formación de imágenes;

R⁸ es alquilo C₁-C₆; y

Y se selecciona de un enlace, carbono y oxígeno; siempre que cuando Y es un enlace, K y L están ausentes y M se selecciona de arilo y heteroarilo; y siempre que cuando Y es oxígeno, K y L están ausentes y M se selecciona de hidrógeno, alcoxilquilo, arilo, alquilo C₁-C₆, y heteroarilo;

en donde cada aparición de alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, alquilo C₁-C₆, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes,

siempre que al menos un resto de formación de imágenes esté presente en la fórmula (I).

[0010] En algunas realizaciones de la descripción, J es O; M se selecciona de alcoxilquilo, alquiloxi, arilo, alquilo C₁-C₆, y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con un resto de formación de imágenes; Q es halo o haloalquilo; n es 1; y R₈ es alquilo C₁-C₆.

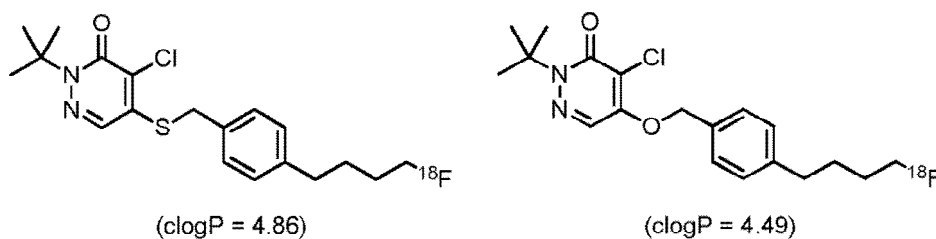
[0011] En algunas realizaciones de la descripción, J es O; M es alquiloxi sustituido con un resto de formación de imágenes; Q es halo; n es 1; y R₈ es alquilo C₁-C₆.

[0012] En algunas realizaciones de la descripción, J es O; y R₈ es *tert*-butilo. En algunas realizaciones de la divulgación, Q es halo. En algunas realizaciones de la divulgación, Q es cloro. En algunas realizaciones de la divulgación, M es alquiloxi sustituido con un resto de formación de imágenes.

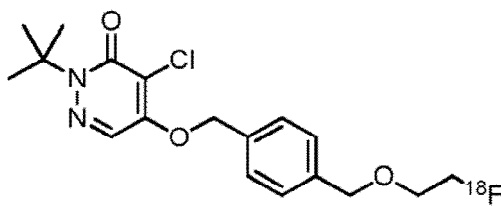
[0013] En algunas realizaciones de la descripción, el resto formador de imágenes es un radioisótopo para el uso en imágenes de medicina nuclear, una especie paramagnética para su uso en formación de imágenes MRI, una entidad ecogénica para uso en imágenes de ultrasonido, una entidad fluorescente para su uso en formación de imágenes de fluorescencia, o una entidad de luz activa para uso en imágenes ópticas. En algunas realizaciones de la divulgación, las especies paramagnéticas para uso en imágenes de MRI son Gd³⁺, Fe³⁺, In³⁺ o Mn²⁺. En algunas realizaciones de la divulgación, la entidad ecogénica para uso en formación de imágenes por ultrasonido es una microesfera de fluorocarbono encapsulada con surfactante. En algunas realizaciones de la divulgación, el radioisótopo para uso en imágenes de medicina nuclear es ¹¹C, ¹³N, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁵I, ^{99m}Tc, ⁹⁵Tc, ¹¹¹In, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Ga, o ⁶⁸Ga. En algunas realizaciones de la descripción, el resto de formación de imagen es ¹⁸F.

[0014] Es de entenderse que los radiofármacos incluyen agentes de formación de imágenes. Por lo tanto, algunas realizaciones de la invención se describen en términos de agentes de formación de imágenes.

[0015] En algunas realizaciones de la descripción, el agente de formación de imágenes se selecciona del grupo que consiste en



[0016] En los métodos de la presente invención, el agente de formación de imágenes es:



(clogP = 3.04)

[0017] En una realización de la divulgación, se proporciona una composición que comprende ácido ascórbico y un agente de formación de imágenes, en donde el agente de formación de imágenes comprende piridabeno o un análogo de piridabeno unido a un resto de formación de imágenes, que incluye un radioisótopo para usar en imágenes de medicina nuclear como ^{18}F .

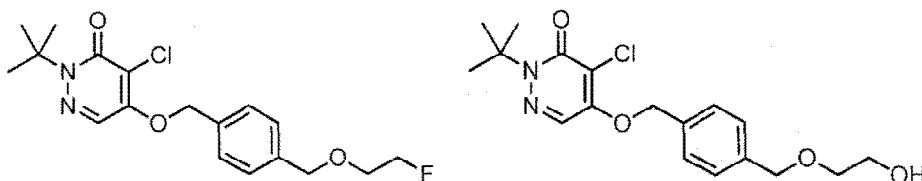
[0018] Los métodos de síntesis para los diversos radiofármacos descritos en este documento son conocidos en la técnica y se puede hacer referencia a las aplicaciones publicadas WO 2011006610 y WO 2011097649.

[0019] La etapa de filtrado se puede realizar como sigue:

Una composición que comprende el radiofármaco se filtra de forma estéril (por ejemplo, utilizando un filtro de esterilización Sartorius RC o Millipore PTFE) en un vial vacío estéril. El diámetro del filtro se selecciona típicamente según el estándar del fabricante para el volumen real de la composición que se filtrará. Típicamente, se puede filtrar un volumen de composición de 5 ml, hasta 10 ml, hasta 20 ml, hasta 30 ml, hasta 40 ml, hasta 50 ml o más. En una realización, puede usarse un filtro con un diámetro de 4 mm para filtrar 5 ml de una composición que comprende un radiofármaco. En otra realización, puede usarse un filtro con un diámetro de 13 mm para filtrar aproximadamente 5 ml, o aproximadamente 10 ml de la composición. En otra realización más, puede usarse un filtro con un diámetro de 15 mm para filtrar aproximadamente 5 ml, o aproximadamente 10 ml, o aproximadamente 20 ml de una composición que comprende el radiofármaco. En otra realización, se puede usar un filtro con un diámetro de 25 mm para filtrar aproximadamente 5 ml, o aproximadamente 10 ml, o aproximadamente 20 ml, o aproximadamente 30 ml, o aproximadamente 40 ml, o aproximadamente 50 ml, o aproximadamente 100 ml de la composición. El filtro Sartorius RC está disponible comercialmente en diámetros de 4, 15 y 25 mm. El filtro de PTFE Millipore está disponible comercialmente en diámetros de 13 y 25 mm. El vial vacío estéril utilizado para recibir la composición filtrada puede ser una unidad preesterilizada disponible comercialmente. Los expertos en la técnica podrán seleccionar viales estériles adecuados para la etapa de filtración.

[0020] Como un ejemplo, un conjunto de vial del producto final puede ser construido a partir de los siguientes componentes pre-esterilizados: un vial vacío estéril de 30 ml, un filtro de ventilación Millipore Millex GV4 (0,22 μm x 4 mm), una jeringa de tuberculina (1 ml) y una jeringa de insulina (0,5 ml). El agente de imagen luego se transfiere desde el módulo de formulación de un sistema automatizado de síntesis radiofarmacéutica (como un módulo TracerLab MX o Siemens Explora GN/LC de Siemens) al conjunto del vial del producto final a través de un filtro esterilizador Sartorius RC (0,2 μm x 15 mm) o un filtro de esterilización PTFE Millipore (0,2 mm x 13 mm). Luego se retiran las muestras de control de calidad, utilizando los conjuntos de jeringa, para completar todos los requisitos de liberación del producto.

[0021] De acuerdo con la invención, una variedad de experimentos se llevaron a cabo para comparar las propiedades de filtros particulares; la Tabla 1 resume los parámetros relevantes para seleccionar los filtros evaluados en este documento. En general, los experimentos involucraron el filtrado de una composición que comprende un compuesto fluorado, como se muestra a continuación y se denota como BMS-747158-01 en las Figuras adjuntas, y su producto hidroxilado, también se muestra a continuación y se denota como BMS-747159-01 en las Figuras adjuntas.



(BMS-747158-01; log D = 2.73 ± 0.81) y (BMS-747159-01; log D = 1.70 ± 0.81)

[0022] En particular, las composiciones que comprenden BMS-747158-01 y BMS-747159-01 se prepararon en agua que comprende etanol absoluto (4% en peso.) y ascorbato de sodio (50 mg/ml; 5% en peso) y luego se carga en jeringas plásticas (Norm-Ject™; 12 ml) y se coloca en una bomba de jeringa automática. Los filtros seleccionados se colocaron en cada jeringa respectiva y la composición se bombeó a través de las unidades de forma controlada. En todos los casos, se realizó un análisis gravimétrico del proceso de transferencia de la solución para monitorear la eficiencia de los pasos de manejo del líquido. Posteriormente, se realizó un análisis cuantitativo de la retención del filtro después de la determinación por HPLC de la concentración absoluta de cada analito en las soluciones pre y post-filtradas; el análisis de HPLC con detección a 295 nm se realizó de acuerdo con los métodos establecidos. Luego se utilizó la siguiente ecuación para determinar el porcentaje de recuperación para cada analito:

$$\% \text{ Recuperación} = \frac{\text{concentración final}}{\text{concentración inicial}} \times \frac{\text{volumen recogido}}{\text{volumen transferido}} \times 100$$

Tenga en cuenta que un valor más alto del porcentaje de recuperación equivale a una menor retención del analito respectivo y, por lo tanto, mejora el rendimiento general del filtro. El análisis aquí descrito captura tanto la masa del compuesto que se retiene como el volumen de líquido que se retiene. Como no se realiza ninguna normalización, el análisis permite una comparación directa de los parámetros de filtro relevantes. Además, debido a la magnitud diferencial en los valores de log D medidos para los analitos individuales, el valor del porcentaje de recuperación para BMS-747159-01 sirve como control interno para el estudio; donde debido a su menor lipofiliidad inherente, cualquier problema mecánico asociado con el proceso de filtración se manifiesta en una recuperación reducida de BMS-747159-01.

Tabla 1. Parámetros de filtro relevantes

Fuente	Modelo	Tamaño (mm)	Membrana	Recubrimiento	Carcasa
Millipore	Millix GV	13	PVDF	hidrofílico	HOPE
Millipore	Millix LG	13	PTFE	hidrofílico	HOPE
Pall	Acrodisc PVDF	13	PVDF	hidrofílico	PP
Pall	Acrodisc GHP	13	GHP	hidrofílico	PP
Pall	Acrodisc Nylon	13	Nylon	hidrofílico	PP
Pall	Acrodisc Teffryn	13	PS	hidrofílico	PP
Pall	Acrodisc SuPor	13	PES	hidrofílico	PP
Pall	Acrodisc MS	25	WWPTFE	hidrofílico	HDPE
Sartorius	Nylon 25	25	Nylon	hidrofílico	PP
Sartorius	Minisart RC	15	celulosa	hidrofílico	PP
Sartorius	Minisart SRP	25	PTFE	hidrofóbico	PP

HDPE= polietileno de alta densidad
 PP= Polipropileno
 PTFE= politetrafluoretileno
 PVDF= fluoruro de polivinilideno
 PES=polietersulfona
 PS=polisulfona

[0023] Las composiciones que comprenden BMS-747158-01 y BMS-747159-01 se pasaron a través de una variedad de filtros, como se describe en el presente documento. Los parámetros individuales del filtro variaron en términos de composición de la membrana y la carcasa, el diámetro total del filtro y, en algunos casos, el recubrimiento aplicado (Tabla 1). Además, también se evaluaron los efectos de la concentración de analito individual y la tasa global de filtración.

[0024] La FIG. 1 demuestra la eficiencia de transferencia de líquidos del proceso. Específicamente, cuando se utiliza el mismo filtro de diámetro, la relación entre el volumen y el volumen recolectado permanece relativamente constante. Cuando se usan filtros más grandes (sin un aumento concomitante en el volumen de la solución de prueba), se observa una diferencia. Por lo tanto, la Figura establece que para un diámetro de filtro dado, se produce una transferencia casi completa de la composición de prueba a través del filtro.

[0025] La FIG. 2 demuestra el efecto de la tasa de filtración en la recuperación de analitos individuales. Específicamente, el aumento de la tasa de filtración global no cambió apreciablemente los perfiles de recuperación de ninguno de los analitos.

[0026] La FIG. 3 demuestra el efecto de aumentar la concentración de analito en la recuperación de analito

individual. Específicamente, los datos demuestran que los filtros no estaban saturados cuando se emplearon soluciones que comprendían 10 µg/ml, 1 µg/ml o 0,5 µg/ml de los analitos individuales; los perfiles de recuperación para un filtro dado no cambiaron apreciablemente entre estas diversas concentraciones.

5 **[0027]** La FIG. 4 demuestra el efecto de la composición de membrana sobre la recuperación de analitos individuales. Con filtros de diámetro idéntico, se observa una recuperación diferencial de BMS-747158-01 para una composición de membrana dada. Inesperadamente, la membrana de PVDF retiene la mayor cantidad de BMS-747158-01.

10 **[0028]** La FIG. 5 demuestra el efecto de la membrana de filtro y la composición del alojamiento en la recuperación de analitos individuales. Dados los filtros de diámetro idéntico, se encontró de acuerdo con la invención que las carcasas de filtro que comprenden materiales que carecían de anillos aromáticos como el polietileno de alta densidad (HDPE) y el polipropileno (PP) retuvieron cantidades más bajas de BMS-747158-01. En contraste, los alojamientos de filtro que comprenden anillos aromáticos, tales como poliestireno y poliacrilatos, son menos adecuados.

15 **[0029]** La FIG. 6 demuestra que ciertos filtros tienen altos niveles de unión no específica. Un ejemplo de dicho filtro es el filtro PVDF de Pall, que retuvo grandes cantidades de BMS-747158-01 (pero no BMS-747159-01) después de la filtración inicial. Curiosamente, el mismo filtro produjo una recuperación de casi el 100% de BMS-747158-01 después de una segunda filtración de la propia matriz de la solución (10 ml), lo que indica que se produjo una unión no específica durante la filtración inicial de la composición del analito.

20 **[0030]** La FIG. 7 demuestra el efecto de aumentar el diámetro del filtro (o área de superficie) en la recuperación de analitos individuales. Específicamente, los datos demuestran que los diámetros de filtro más grandes retienen cantidades mayores de BMS-747158-01. Los altos valores de recuperación para BMS-747159-01 indican que no se produjo retención mecánica de la solución (aumento del volumen muerto del filtro). Tenga en cuenta que los números entre paréntesis indican los valores del diámetro del filtro.

25 **[0031]** La FIG. 8 proporciona una comparación directa de los filtros seleccionados. Específicamente, los datos indican que las membranas de filtro de PTFE y RC retuvieron cantidades más bajas de BMS-747158-01 en comparación con el congénere PVDF. El equivalente, pero menor porcentaje de recuperación de BMS-747158-01 y BMS-747159-01 observado cuando se usa el filtro de PTFE de 25 mm, sin embargo, indica que puede haber retención mecánica de la composición del analito cuando se utilizan filtros con diámetros de carcasa más grandes.

30 **[0032]** La FIG. 9 demuestra el perfil de retención de las membranas de filtro de PVDF, PTFE y RC para el radiofármaco con ¹⁸F, flurpiridaz F 18 y el efecto de las técnicas de filtración manual vs. automatizada utilizadas con los módulos Siemens Explora GN/LC y GE TracerLab MX, respectivamente. Claramente, los filtros de PTFE y RC retienen mucho menos del radiofármaco que el filtro de PVDF. Esto fue particularmente sorprendente ya que estructural y químicamente, el filtro PVDF es más similar al filtro PTFE que al filtro RC. Además, los datos demuestran que el uso de la membrana de filtro RC mejora la recuperación de los radiofármacos con ¹⁸F en múltiples plataformas de módulos de síntesis.

35 **[0033]** Estos experimentos demuestran la superioridad del PTFE y filtros RC durante radiofármacos que llevan ¹⁸F tales como flurpiridaz F 18.

40

45

50

55

60

65

70

75

80

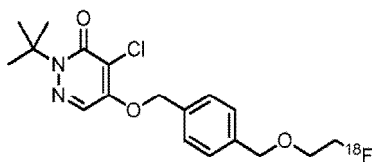
85

90

95

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende pasar una composición radiofarmacéutica que lleva ¹⁸F a través de un filtro de celulosa regenerada o un filtro de politetrafluoroetileno, logrando así una composición radiofarmacéutica filtrada, en donde el radiofármaco que lleva ¹⁸F es



flurpiridaz F 18

2. El método de la reivindicación 1, en el que la composición radiofarmacéutica que lleva ¹⁸F comprende un 3-5% de etanol en solución acuosa.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que la composición comprende ácido ascórbico.

4. El método de la reivindicación 3, en el que la concentración de ácido ascórbico es de 50 mg/ml.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición tiene un pH de 5,8.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición comprende 3-5% de etanol en solución acuosa, 50 mg/ml de ácido ascórbico, y tiene un pH de 5,8.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la recuperación del radiofármaco después del paso a través del filtro es

- (a) mayor que 90%, o
- (b) mayor que 95%.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la retención del radiofármaco después del paso a través del filtro es

- (a) menor que 5%, o
- (b) menor que 4%, o
- (c) menor que 3%.

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición comprende un derivado del producto radiofarmacéutico portador de ¹⁹F.

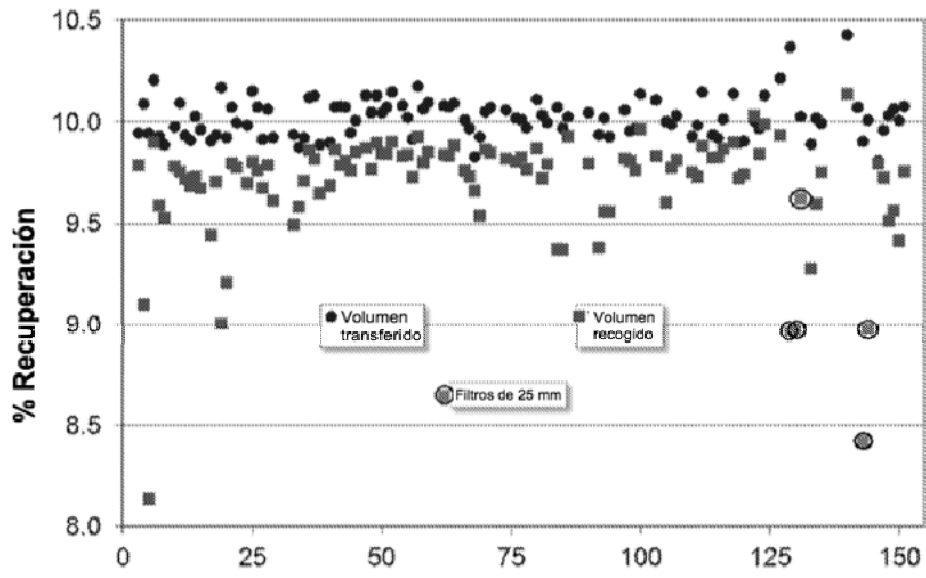


FIG. 1

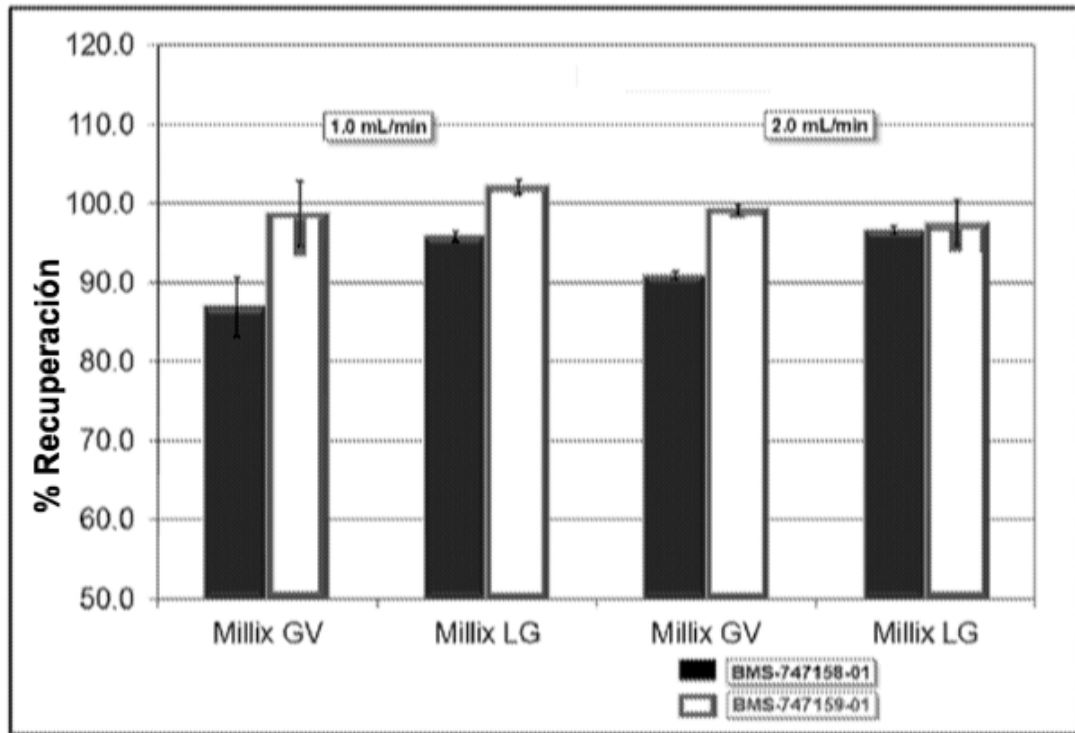


FIG. 2

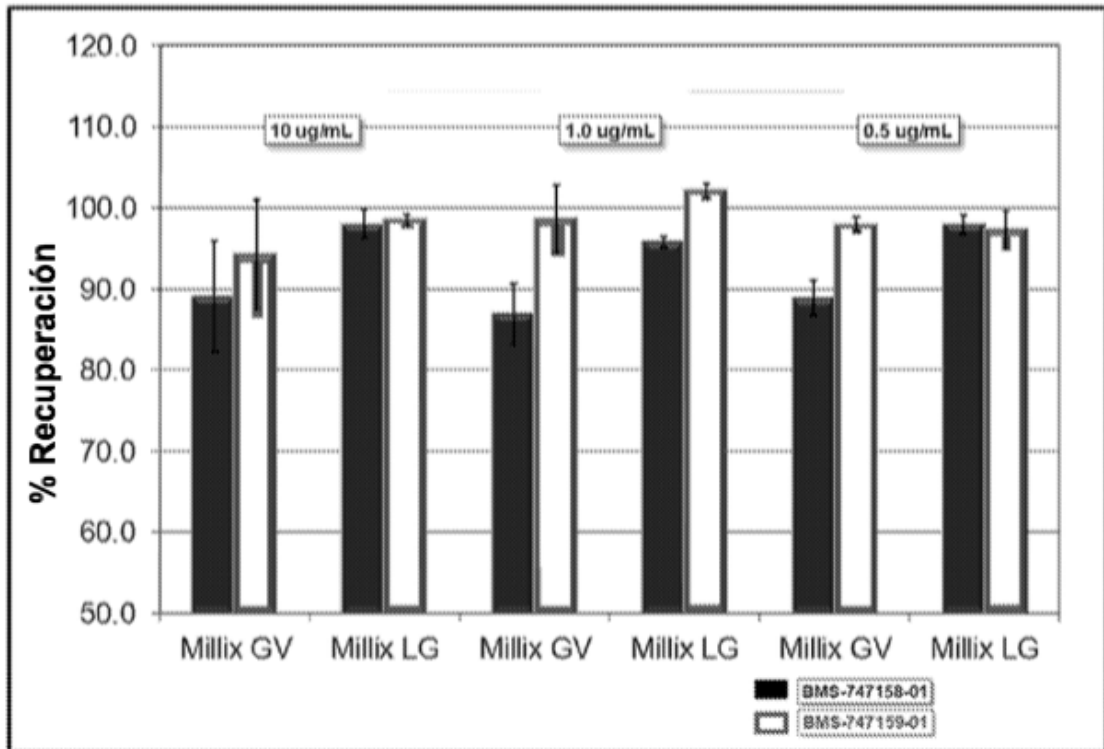


FIG. 3

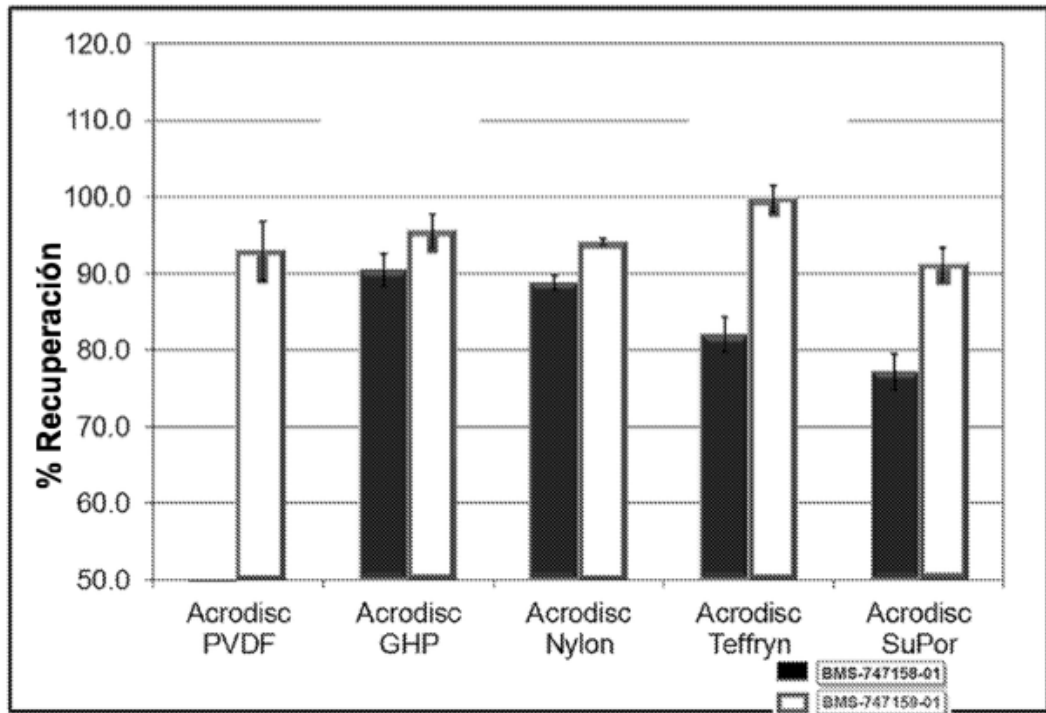


FIG. 4

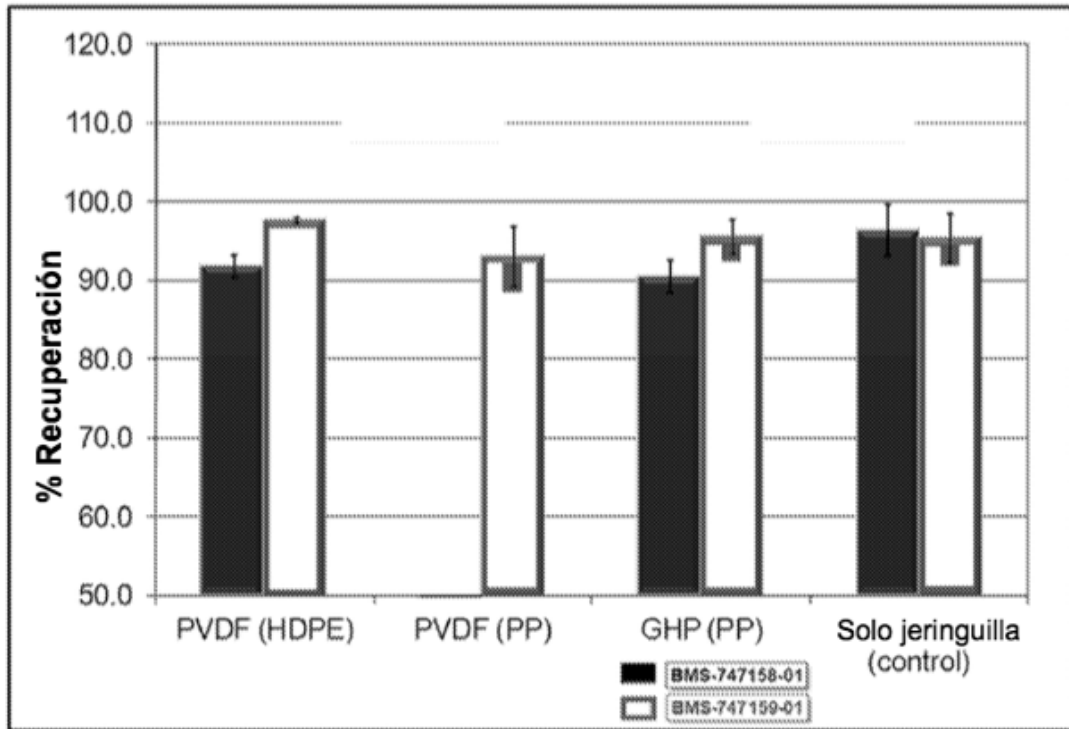


FIG. 5

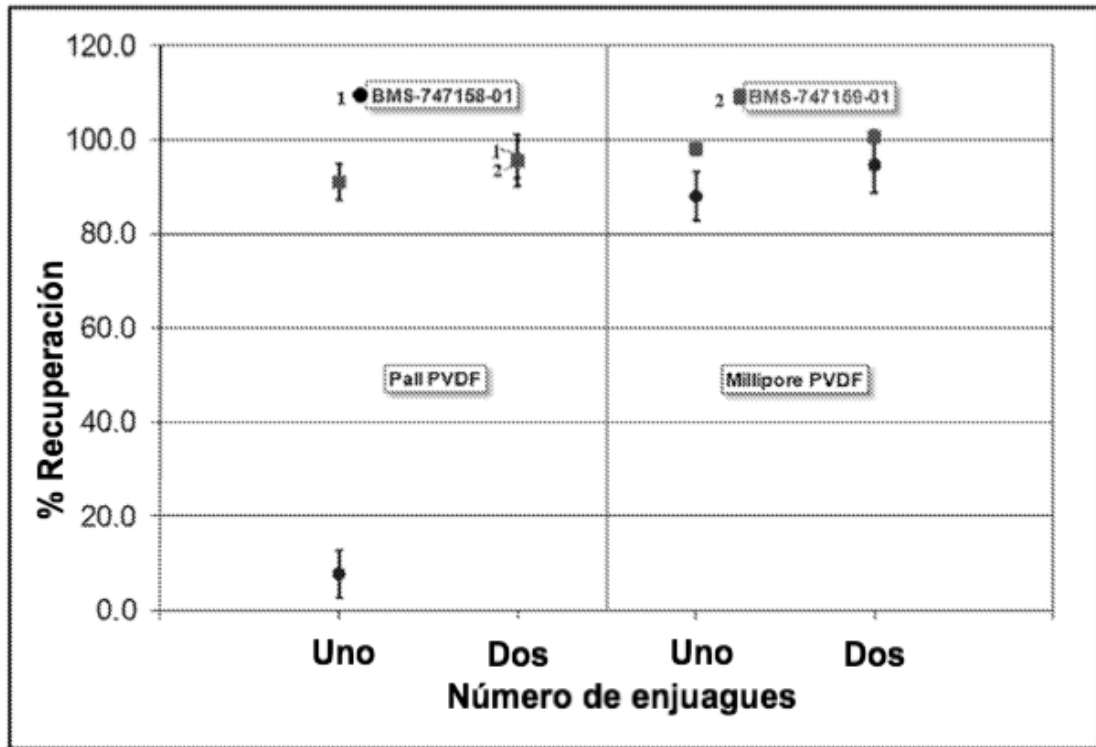


FIG. 6

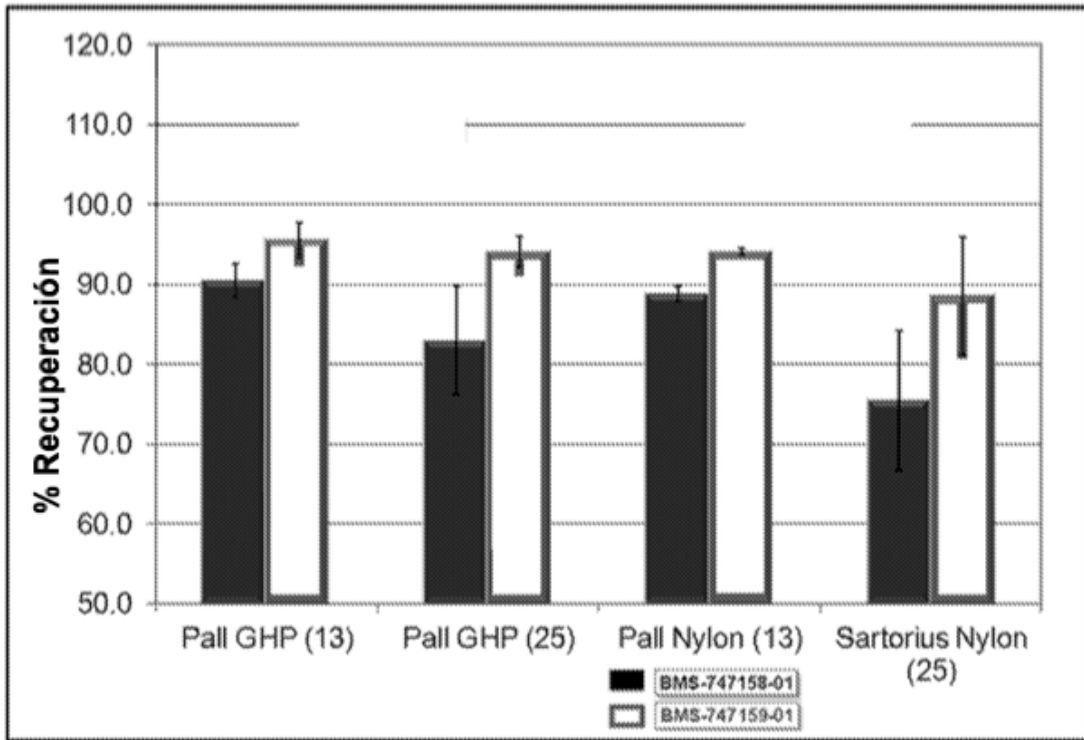


FIG. 7

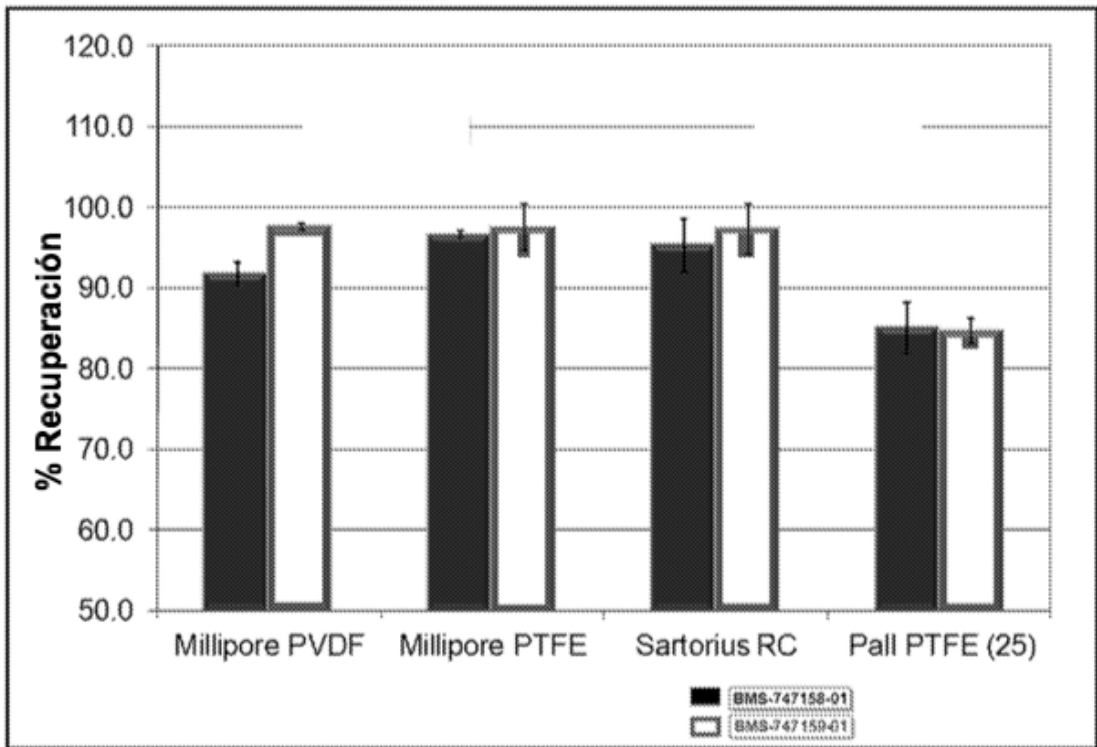


FIG. 8

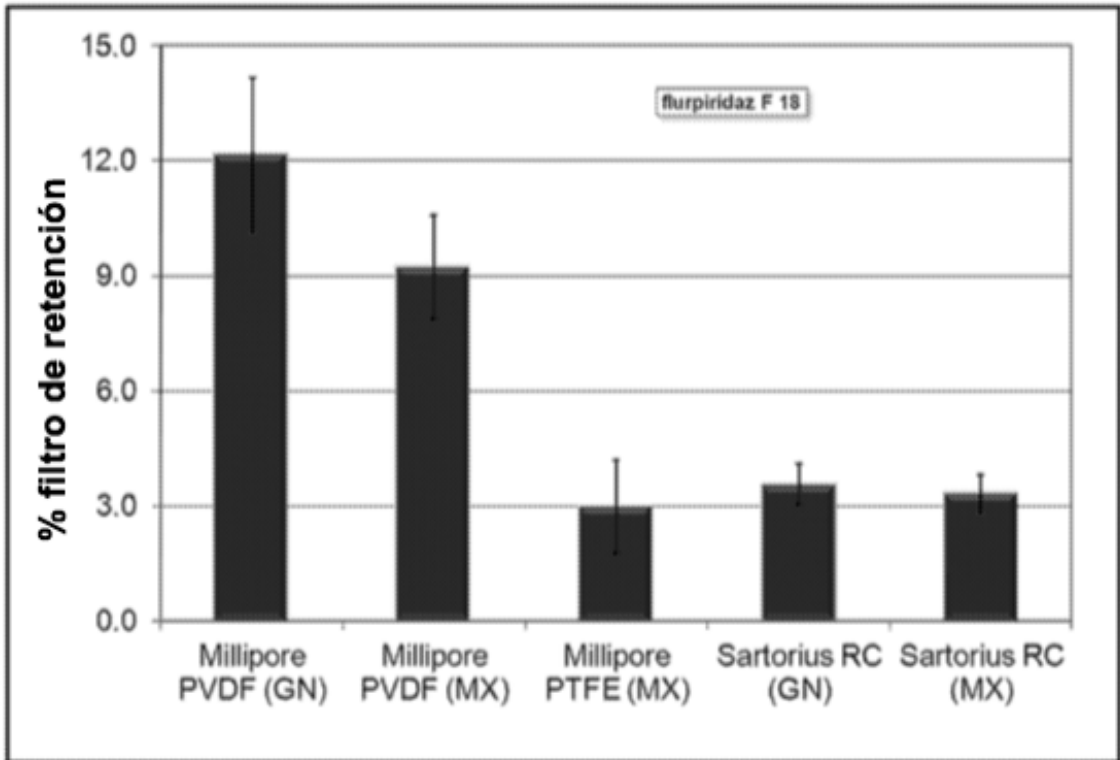


FIG. 9