

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 990**

51 Int. Cl.:

A61K 51/12 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2011 PCT/US2011/047717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012 WO12021882**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2011 E 11749298 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 2603243**

54 Título: **Formulación, aparato y método para estabilizar productos radiofarmacéuticos**

30 Prioridad:

13.10.2010 US 392583 P
13.08.2010 US 373321 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.10.2020

73 Titular/es:

SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS USA, INC.
(100.0%)
40 Liberty Blvd.
Malvern, PA 19355, US

72 Inventor/es:

WALSH, JOSEPH C.;
KOLB, HARTMUTH C.;
MOCHARLA, VANI P.;
MU, FANRONG y
GANGADHARMATH, UMESH B.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 785 990 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

Formulación, aparato y método para estabilizar productos radiofarmacéuticos

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a la tomografía por emisión de positrones (PET). Más específicamente, se refiere a los productos radiofarmacéuticos usados en PET. Más particularmente, se refiere a formulaciones y métodos para estabilizar estos productos radiofarmacéuticos. Estas formulaciones y métodos evitan que estos productos radiofarmacéuticos se degraden debido a muchos factores, incluyendo la radiólisis.

2. Descripción de la técnica relacionada

- 10 En los últimos 10 años, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha evolucionado de una herramienta de investigación a una prueba de diagnóstico clínico comúnmente aplicada. En el corazón de las formación de imágenes de PET se encuentran los productos radiofarmacéuticos marcados con isótopos que experimentan transformaciones biológicas específicas (por ejemplo, transformación enzimática, tales como fosforilación) o se unen a biomoléculas con alta especificidad y afinidad. Las imágenes PET no solo permiten el diagnóstico de enfermedades en un entorno clínico, sino que también apoyan el desarrollo de nuevos fármacos terapéuticos al permitir evaluar la ocupación del receptor y las propiedades farmacocinéticas *in vivo*.

- 15 La formulación y estabilización de productos radiofarmacéuticos para imágenes de PET es un componente crítico para el proceso de fabricación. Los productos radiofarmacéuticos deben formularse adecuadamente para la dosificación humana; la vía de administración más común es la administración intravenosa de soluciones acuosas. Como mínimo, la formulación no debe comprometer de forma adversa la estabilidad del producto radiofarmacéutico durante la vida útil. En un escenario ideal, la formulación proporciona una medida adicional de protección contra la degradación del producto radiofarmacéutico. Este aspecto de la estabilidad es crítico ya que los viales de dosis a granel que contienen productos radiofarmacéuticos a menudo se preparan en alta resistencia (mCi/ml) para permitir la dispensación de dosis múltiples durante un período de varias horas. Además, es fundamental mantener una alta pureza radioquímica para lograr la mejor calidad de imagen posible. Si la estabilidad del vial a granel se ve comprometida durante la vida útil, la dosis puede quedar inutilizable y no ser apta para la dosificación o formación de imágenes en humanos.

- 20 Los productos radiofarmacéuticos pueden experimentar inestabilidad en función de la fuerza (mCi/ml), pH, temperatura y actividad específica. Uno de los principales problemas con respecto a las formulaciones de productos radiofarmacéuticos es la radiólisis (es decir, la degradación radiolítica), que puede producirse mientras el producto radiofarmacéutico envejece en la solución de dosificación o en el vial a granel. El proceso de radiólisis no se comprende completamente, pero la investigación actual sugiere que la radiación ionizante, generada a través de la descomposición de positrones, induce la formación de radicales. Véase Jan Van Den Bos, (Healthcare, G., Ed.) (2009) (relacionado con el documento WO 2009/059977); Maxim Y. Kiselev et al., (Isotopes, E., Ed.) (2004) (relacionado con el documento WO 2004/043497; Jianqing Chen et al., (S.P.A., B. I., Ed.) (2005) (relacionado con el documento WO 2005/009393); Richard M. Fawdry, Radiolysis of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) and the Role of Reductant Stabilizers, Applied Radiation and Isotopes, vol. 65, pp. 1193-1201 (2007).

- 35 Por ejemplo, una referencia describe la radiólisis estando "provocada principalmente por la oxidación de los radicales libres que se producen por la interacción de la radiación ionizante del isótopo ¹⁸F con el disolvente de agua y posiblemente aire". Maxim Y. Kiselev et al. (Isotopes, E., Ed.) (2004). Otra referencia cita que "la interacción de la radiación ionizante con oxígeno disuelto (O₂) puede generar especies muy reactivas tales como los radicales superóxido. Estos radicales son muy reactivos con las moléculas orgánicas". Jianqing Chen et al. (S.P.A., B. I., Ed.) (2005). Como consecuencia de la formación de estos radicales, pueden reaccionar adicionalmente entre sí, con otros radicales, con el oxígeno y/o el producto radiofarmacéutico en sí mismo provocando finalmente la descomposición radiolítica del producto radiofarmacéutico.

- 40 Los experimentos que usan radiación ionizante en soluciones de timidina demuestran los efectos destructivos provocados por los productos de descomposición que reaccionan con la timidina. Véase J.R. Wagner et al., Photo and Radiation-Induced Formation of Thymidine Hydroperoxides, Bioelectrochemistry and Bioenergetics, vol. 18, pp. 155-162 (1987); R. Teoule y J. Cadet, Comparison of Radiolysis Products of Thymine and Thymidine with E.S.R. Results, Int'l J. Radiation Biology, vol. 27, pp. 211-222 (1975). Los efectos se exacerban adicionalmente por la presencia de oxígeno y a menudo dan lugar a aductos que contienen peróxido. Aunque estos informes utilizan una fuente externa de radiación, los aductos de descomposición propuestos reaccionan con timidina de una manera consistente con la radiólisis. Por ejemplo, el autor declara lo siguiente:

"La formación de hidroperóxidos durante la radiólisis gamma de dThd en soluciones oxigenadas muy probablemente en estas condiciones implica las reacciones iniciales de los radicales hidroxilo con dThd. Los radicales hidroxilo reaccionan con dThd mediante la adición al doble enlace 5,6 y mediante la extracción de hidrógeno del resto de azúcar o del grupo metilo". Véase J.R. Wagner et al., Photo and Radiation-Induced Formation of Thymidine Hydroperoxides, Bioelectrochemistry and Bioenergetics, vol. 18, pp. 155-162 (1987).

Está claro que la radiación de ionización, aunque de una fuente externa, puede dar lugar a la radiólisis en especies no radiactivas, especialmente en presencia de aire (oxígeno).

Se cree que los subproductos de las reacciones radicales inducidas por la radiólisis se oxidan fuertemente. Por ejemplo, si se forma radical hidroxilo durante la radiólisis, puede combinarse con otro radical hidroxilo para formar peróxido de hidrógeno, un fuerte oxidante. En otro ejemplo, se cree ampliamente que la radiación ionizante en presencia de oxígeno da lugar a la formación de superóxido, una especie altamente oxidante y reactiva, que degrada rápidamente los productos radiofarmacéuticos. En un esfuerzo por combatir el efecto negativo de estos radicales en un entorno fuertemente oxidante, a menudo se añaden estabilizantes a la solución de dosificación. Más específicamente, estos estabilizantes están compuestos por eliminadores de radicales y/o antioxidantes (es decir, reductores), se piensa que ambos de los cuales ejercen un efecto protector sobre el producto radiofarmacéutico contra la radiólisis. El efecto de los reductores en la inhibición de la radiólisis [F-18]FDG está bien estudiado en la técnica. Véase Richard M. Fawdry, Radiolysis of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) and the Role of Reductant Stabilizers, Applied Radiation and Isotopes, vol. 65, pp. 1193-1201 (2007).

La Tabla 1 muestra algunos trazadores y estabilizantes comúnmente usados con estos trazadores.

Tabla 1: Estabilizantes comunes para productos radiofarmacéuticos marcados con [F-18]

Estabilizante	Trazador	Referencia
Etanol	[F-18]FDG	documento WO2004043497
N-f-butil-alfa-fenilnitrona (PBN)	[F-18]AV-19	Appl. Radiat. Isot. 2009, 67, 88-94
Ascorbato sódico	[F-18]AV-19	Appl. Radiat. Isot. 2009, 67, 88-94
Ácido ascórbico	[F-18]AV-45	documento WO2010078370
Ácido ascórbico	[F-18]FDDNP	Appl. Radiat. Isot. 2008, 66, 203-207
Ácido gentísico	[F-18]FDG	documento WO2009059977
Cloruro cálcico	2-[F-18]fluorometil-L-fenilalanina	Nucl. Med. Biol. 2008, 35(4), 425-432

De acuerdo con el pensamiento de que la oxidación juega un papel negativo en la estabilización de los productos radiofarmacéuticos; los oxidantes no se usan para estabilizar los productos radiofarmacéuticos. Se espera que los oxidantes contribuyan a un crecimiento radical adicional y, por lo tanto, aumenten la propensión a la radiólisis. Una referencia desvela que las composiciones radiofarmacéuticas estabilizadas se definen como aquellas que se almacenan preferentemente en un entorno del que se ha retirado el oxígeno gaseoso. Jan Van Den Bos, (Healthcare, G., Ed.) (2009).

Los estabilizantes anteriores se usan en formulaciones que carecen de oxígeno. Ya que los estabilizantes son en gran parte antioxidantes, se esperaría que su uso para estabilizar los productos radiofarmacéuticos en presencia de oxígeno disminuya su efecto protector. Por ejemplo, el ácido ascórbico se degrada rápidamente en presencia de oxígeno, a menudo cambiando de color como resultado de esta degradación. La rápida descomposición de estos estabilizantes en el aire también significa que las soluciones que contienen estos estabilizantes no pueden almacenarse durante largos períodos de tiempo.

En consecuencia, si se descubriera que el oxígeno tiene un efecto protector contra la radiólisis, entonces la adición de oxígeno y ciertos excipientes no oxidantes a las formulaciones radiofarmacéuticas puede tener un efecto sinérgico que no podría lograrse mediante el uso de oxígeno o el excipiente solos. Por ejemplo, si un excipiente no oxidante tal como el ácido maleico (MA) ejerce un efecto estabilizante sobre los productos radiofarmacéuticos en ausencia de oxígeno, el efecto protector de MA sobre el perfil de estabilidad del producto radiofarmacéutico podría aumentar sustancialmente en presencia de oxígeno.

El ácido maleico (MA) es un ácido dicarboxílico que es un excipiente común en las formulaciones inyectables no radioactivas. Su perfil de toxicidad es bien conocido. Intl J. Toxicology, Am. C. Toxicology, Final Report on the Safety Assessment of Maleic Acid, vol. 26, suppl. 2, pp. 125-130 (2007). Se lista como un principio inactivo para inyección por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos con una potencia máxima del 0,01 %.

El MA provoca un mal funcionamiento reversible de los tubos renales proximales en los riñones al forzar materiales destinados a la reabsorción (glucosa, HCO₃⁻, etc.) a excretar en la orina. Somchai Eiam-ong et al., Insights Into the Biochemical Mechanism of Maleic Acid-Induced Fanconi Syndrome, Kidney Intl, vol. 48, pp. 1542-1548 (1995); Edgar J. Rolleman et al., Kidney Protection During Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Somatostatin

Analogues, Eur. J. Nuclear Med. & Molecular Imaging, vol. 37, pp. 1018-1031 (2010); Salim K. Mujais, "Maleic Acid-Induced Proximal Tubulopathy: Na:K Pump Inhibition", J. Am. Soc'y Nephrology, vol. 4, n.º 2, pp. 142-147 (1993). El efecto que ejerce la MA sobre los riñones imita la enfermedad humana conocida como síndrome de Fanconi. El mecanismo de acción propuesto para el efecto del ácido maleico es a) provoca la inhibición directa de la actividad de Na-K-ATPasa del túbulo proximal y b) fuerza el agotamiento del fósforo unido a la membrana. H. Al-Bander et al., Phosphate Loading Attenuates Renal Tubular Dysfunction Induced by Maleic Acid In the Dog, Am. J. Physiology, vol. 248, pp. F513-F521 (1985). En perros, este efecto se observa cuando se administra a 20 mg/kg (dosis total de 440 mg). Se predice que la dosis humana equivalente para este efecto es de aproximadamente 15 mg/kg (dosis total de 1000 mg). En ratas, el efecto se observa cuando se administra a 50 mg/kg (dosis total de 12,5 mg). Se predice que la dosis humana equivalente para este efecto es de aproximadamente 12,3 mg/kg (dosis total de 855 mg).

El MA se usa comúnmente en soluciones inyectables no radioactivas (antihistamínico, utertónico, quimioterapéutico) como contra sal o para modular el pH de la dosis inyectable. Véase H. G. Boxenbaum et al., Pharmacokinetic and Biopharmaceutic Profile of Chlordiazepoxide HCl In Healthy Subjects: Single-Dose Studies by the Intravenous, Intramuscular, and Oral Routes, J. Pharmacokinetics & Biopharmaceutics, vol. 5, n.º 1, pp. 3-23 (1977); E.A. Peets et al., Metabolism of Chlorpheniramine Maleate In Man, J. Pharmacology & Experimental Therapeutics, vol. 180, pp. 364-374 (1972); R.G. Strickley et al., Solubilizing Excipients In Oral and Injectable Formulations, Pharmaceutical Research, vol. 21, n.º 2, pp. 201-230 (2004); J. Verweij et al., "Frequent Administration of Dabis Maleate, a Phase I Study", Annals of Oncology, vol. 3, pp 241-242 (1992); William Sacks, Evidence For the Metabolism of Maleic Acid In Dogs and Human Beings, Science, vol. 127, p. 594 (1958); G. Tagliabue et al., Antitumor Activity of 1,4-bis (2'-chloroethyl)-1,4-diazabicyclo-[2.2.1] heptane dimaleate (Dabis Maleate) In M5076 and Its Subline Resistant to Cyclophosphamide M5/CTX, Annals of Oncology, vol. 3, pp. 233-6 (1992); Maria E.L. van der Burg et al., Phase I Study of DABIS Maleate Given Once Every 3 Weeks, Eur. J. Cancer, vol. 27, pp. 1635-1637 (1991); J.J.M. Holthuis, Etoposide and Teniposide: Bioanalysis, Metabolism and Clinical Pharmacokinetics, Pharmaceutisch Weekblad Sci. Edition, vol. 10, pp. 101-116 (1998); P. Borchmann et al., Phase I Study of BBR 2778, A New Aza-Anthracenedione, In Advanced or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma, Annals of Oncology, vol. 12, pp. 661-667 (2001); J.G. Reves et al., Midazolam Maleate Induction In Patients With Ischaemic Heart Disease: Haemodynamic Observations, Canadian Anesthetists' Soc'y J., vol. 26, n.º 5, pp. 402-409 (1979); S.M. Huang et al., Pharmacokinetics of Chlorpheniramine After Intravenous and Oral Administration In Normal Adults, Eur. J. Clinical Pharmacology, vol. 22, pp. 359-365 (1982). A continuación se da una tabla resumen que explica en qué circunstancias se inyecta ácido maleico en humanos (Tabla 2).

Tabla 2: Presencia de ácido maleico en inyectables humanos

Terapéutico/compuesto	Clase	Estado	Uso de MA	Dosis total
Metergina	Uterónico	Aprobado	Excipiente	0,1 mg
Piritona	Antihistamínico	Aprobado	Forma salina	1,2 mg
documento BBR2778	Quimio	Fase III	Forma salina	2,8 mg*
Maleato DABIS	Quimio	Fase II	Forma salina	34 mg*
Maleico-2- ¹⁴ C	Estudio de metabolismo (1958)	N/D	Directo	11 mg

No se sabe si el MA estabiliza los productos radiofarmacéuticos. Por ejemplo, el MA se probó como estabilizante para productos radiofarmacéuticos ^{99m}Tc (Sn)-DTPA con una fuerza de 7-9 mCi/ml. Sin embargo, en el estudio informado, MA "no fue capaz de evitar la descomposición de ^{99m}Tc(Sn)-DTPA". Ralf Berger, Radical Scavengers and the Stability of ^{99m}Tc-Radiopharmaceuticals, Int'l J. Applied Radiation & Isotopes, vol. 33, pp. 1341-1344 (1982). El MA se ha usado para prevenir la ranciedad en las grasas durante un período de semanas, aunque el efecto protector de MA disminuye en presencia de agua. George R. Greenbank y George E. Holm, Antioxidants for Fats and Oils, Indus. & Engineering Chemistry, vol. 26, n.º 3, pp. 243-245 (1934).

Sumario de la invención

La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines de información.

La presente invención se refiere a formulaciones, aparatos y métodos para estabilizar productos radiofarmacéuticos. Tales productos radiofarmacéuticos emiten positrones y comprenden en particular fluoruro [F-18]. Un producto radiofarmacéutico puede ser [F-18]FDG. Otros pueden incluir [F-18]FMAU, [F-18]FMISO, [F-18]FHBG, [F-18]AV-45, [F-18]AV-19, [F-18]AV-1, [F-18] Flutemetamol, [F-18]Flurpiridaz, [F-18]K5, [F-18]HX4, [F-18]W372, [F-18]VM4-037, [F-18]CP18, [F-18]ML-10, [F-18]T808, [F-18]T807 y 2-[F-18]fluorometil-L-fenilalanina. Las formulaciones, los aparatos y métodos comprenden preferentemente un gas de aproximadamente el 10 % en volumen a aproximadamente el 100 % en volumen de oxígeno como estabilizante en presencia de ácido maleico. El oxígeno puede referirse a O₂ sustancialmente puro o "aire", que puede comprender cantidades más pequeñas de nitrógeno, dióxido de carbono, argón, etc.

La fórmula comprende una solución que comprende un producto radiofarmacéutico, un estabilizante y agua. El estabilizante puede ser un oxidante tal como oxígeno. El estabilizante también puede ser ácido maleico. Un gas puede incluir el oxidante en una cantidad de aproximadamente el 21 % en vol. La fórmula también puede comprender compuestos inorgánicos tales como fosfatos, cloruro sódico, bicarbonato sódico, HCl, NaOH, etc. La fórmula puede comprender además una sal inorgánica. Dichas sales incluyen fosfatos tales como NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 y Na_3PO_4 . La fórmula también puede comprender un alcohol tal como etanol.

En otra realización, la presente invención es un aparato para estabilizar un producto radiofarmacéutico. El aparato comprende un recipiente que tiene una fórmula que comprende un producto radiofarmacéutico, el estabilizante y agua. El estabilizante comprende ácido maleico. El recipiente puede ser sellable y, cuando está sellado, puede ser sustancialmente impermeable al oxígeno.

En otra realización, La presente invención es un método para fabricar una fórmula para estabilizar un producto radiofarmacéutico. El método comprende proporcionar un producto radiofarmacéutico, proporcionar un estabilizante y proporcionar agua. Preferentemente, el estabilizante es ácido maleico. También puede proporcionarse un alcohol tal como etanol y una sal tal como un fosfato.

Los presentes inventores han demostrado que el 8 % en volumen de EtOH: al 92 % en volumen de fosfato sódico (21 mM, pH = 4,0 - 7,0) que contiene un 0,01 % (g/ml) de ácido maleico es muy eficiente para estabilizar [F-18]FLT.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra cómo [F-18]FLT se descompone en presencia de argón sin oxígeno (trazo superior) y cómo [F-18]FLT se estabiliza en presencia de oxígeno (trazo inferior).

La Figura 2 es un gráfico que muestra cómo [F-18]FLT se descompone en presencia de argón sin ácido maleico y cómo [F-18]FLT se estabiliza en presencia de ácido maleico en argón.

La Figura 3 es un gráfico que muestra cómo [F-18]FLT contiene ácido maleico y aire (oxígeno: 20,95 % en vol.) son igualmente estables a 50 °C durante un período de 2 horas.

La Figura 4 es un gráfico que muestra cómo [F-18]FLT se descompone en presencia de oxígeno una vez que se consume oxígeno y cómo [F-18]FLT se estabiliza aún más en presencia de oxígeno y ácido maleico.

La Figura 5 es un gráfico que muestra cómo [F-18]FLT está formulado en EtOH:fosfato que contiene ácido maleico al 0,01 % (g/ml) en EOS. El trazo superior es el trazo de radiactividad; el trazo inferior es el trazo UV.

La Figura 6 es un gráfico que muestra cómo [F-18]FLT está formulado en EtOH:fosfato que contiene ácido maleico al 0,01 % (g/ml) en 8 h después de EOS. El trazo superior es el trazo de radiactividad, el trazo inferior es el trazo UV. No hay cambio en la señal química o radioquímica después del envejecimiento.

Descripción detallada de realizaciones

La presente invención se describirá ahora en detalle basándose en realizaciones ejemplares.

A menos que se especifique otra cosa, los porcentajes de diversos constituyentes en las fases líquidas que se analizan a continuación (incluyendo los gases disueltos en una fase líquida) son porcentajes de masa por masa (como masa de constituyente sobre masa total), o porcentajes de volumen por volumen (como volumen de constituyente sobre volumen total), como un porcentaje de una fase dada. Por ejemplo, un porcentaje de etanol que ronda el 8 % en vol. se da como un porcentaje de la fase líquida total. De manera similar, un porcentaje de oxígeno que ronda el 20,95 % en vol. se da como un porcentaje de la fase gaseosa total (por ejemplo, espacio de cabeza). La única excepción es que el porcentaje de ácido maleico se da como un porcentaje de masa por volumen de líquido, como gramos de ácido maleico sobre el volumen líquido total en mililitros. Por ejemplo, 0,1 mg/ml de ácido maleico es igual a 0,0001 g/ml. Para obtener después el porcentaje de ácido maleico, la concentración en gramos por mililitro se multiplica por 100 %, llegando a un porcentaje del 0,01 % de ácido maleico (que corresponde a la potencia máxima de la FDA para el ácido maleico).

Como se usa a continuación, los términos "rociar", "rociado", "rociando" y otras variaciones similares se refieren tanto al rociado cargando un espacio superior con un gas de rociado para retirar un gas no deseado, como al rociado burbujeando el gas de rociado a través de un líquido para retirar el gas no deseado.

En realizaciones de la presente invención, las formulaciones radiofarmacéuticas deben contener un gas que tenga entre aproximadamente el 10 % en vol. y aproximadamente el 100 % en vol. de oxígeno en el vial a granel, en

solución y también en el espacio de cabeza del vial. En algunas realizaciones, la formulación comprende un gas de aproximadamente el 20,95 % en vol. de oxígeno. La formulación radiofarmacéutica también puede contener un estabilizante tal como ácido maleico, con una cantidad máxima de ácido maleico del 0,5 % (como gramos de ácido maleico por mililitro total de líquido). Se ha demostrado que esta nueva formulación proporciona un efecto estabilizante único que protege eficazmente contra muchos tipos de degradación, incluyendo la radiólisis. Una forma en que la presente invención se distingue de las formulaciones existentes es a través de la presencia de oxígeno en la formulación final de productos radiofarmacéuticos de PET para evitar la radiólisis. Contrariamente a la bibliografía citada, en la formulación de la presente invención, el oxígeno evita la radiólisis, en lugar de promover la radiólisis. En segundo lugar, el uso de ácido maleico para estabilizar los productos radiofarmacéuticos no se conoce en la técnica. Finalmente, la combinación sinérgica de oxígeno y ácido maleico para estabilizar los productos radiofarmacéuticos no se conoce en la técnica.

En la formulación de la presente invención, se descubrió que la combinación sinérgica de oxígeno y ácido maleico posee una capacidad única para estabilizar [F-18]FLT en soluciones de dosificación con alta fuerza durante un período de 4 a 10 horas. Preferentemente, la fuerza de la solución de dosificación es de al menos 10 mCi/ml. Más preferentemente, la fuerza de la solución de dosificación es de al menos 30 mCi/ml. Incluso más preferentemente, la fuerza de la solución de dosificación es de al menos 60 mCi/ml a más de 120 mCi/ml. En algunos casos, la formulación fue estable durante aproximadamente 18 horas. Las formulaciones se almacenaron a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C. Las formulaciones de [F-18]FLT que carecen de oxígeno se descomponen rápidamente en un plazo de 2 a 3 horas. Las muestras estabilizadas de [F-18]FLT que contienen O₂ tenían mayores cantidades de peróxido de hidrógeno presentes en solución que las muestras radiolizadas que no contenían O₂. Por lo tanto, las muestras de [F-18]FLT enriquecidas con O₂ y, en última instancia, peróxido de hidrógeno, no contenían productos radiolizados hasta 197 mCi/ml. Esto sugiere que las soluciones enriquecidas con O₂ impidieron la radiólisis a través de un mecanismo de protección mientras que al mismo tiempo generaron peróxido de hidrógeno. Por lo tanto, la presencia de O₂ se vincula a la formación de peróxido de hidrógeno. Cuando las muestras carecían de O₂ pero contenían ácido maleico como el estabilizante, se formó muy poco peróxido de hidrógeno, pero la descomposición radiolítica también se ralentizó considerablemente. La presencia de oxidantes o compuestos deficientes en electrones, tales como ácido maleico, parece estabilizar FLT[F-18] y otros productos radiofarmacéuticos a partir de la degradación radiolítica. Por lo tanto, sin quedar ligados a teoría alguna, parece que la presencia de oxígeno y ácido maleico en esta formulación es crítica y ventajosa para la preparación de [F-18]FLT en alta fuerza mientras se preserva la pureza radioquímica. El uso de oxígeno y ácido maleico como estabilizantes en esta formulación es sorprendentemente eficaz, además fácil de manejar en su forma estéril y es totalmente biocompatible para inyección humana.

La invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos:

[F-18]FLT se preparó en un módulo de síntesis GN explora utilizando el precursor Boc-Boc-Nos FLT. (Véase, por ejemplo, el documento US 7.160.537). Se entenderá que otros métodos de formulación de [F-18]FLT pueden usarse junto con la presente invención. El [F-18]FLT se purificó por HPLC semi-preparativa C18 de fase inversa usando EtOH al 8 % en vol.: 92 % en vol. de fosfato sódico 21 mM. Cuando se usó MA en la formulación, se introdujo en el producto radiofarmacéutico añadiendo un pequeño volumen de una solución de 1 g/100 ml o introduciéndolo alternativamente en la fase móvil. [F-18]FLT se purificó por HPLC semi-preparativa C18 de fase inversa usando EtOH al 8 % en vol.: 92 % en vol. de fosfato sódico 21 mM que contiene ácido maleico al 0,01 % (g/ml). La fracción de HPLC recogida se pasó sobre un cartucho de Al₂O₃ seguido de filtración estéril en un vial estéril libre de pirógenos. La pureza radioquímica de [F-18]FLT se midió por HPLC radio-analítica equipada con un detector gamma. Se entenderá que otros métodos de purificación de [F-18]FLT pueden usarse junto con la presente invención. El análisis se realizó usando un gradiente de MeCN:agua en una columna C18 con un caudal de 1 ml/min. El porcentaje de estabilidad se define como la relación entre el área de [F-18]FLT parental frente a los subproductos marcados con [F-18] restantes. Un espacio de cabeza de oxígeno se refiere a una mezcla gaseosa de aproximadamente el 20,95 % en vol. de oxígeno. [F-18] HX4, [F-18]W372 y [F-18]BMS757158-02 se prepararon de acuerdo con los procedimientos publicados. Otros excipientes que se usaron para estabilizar [F-18]FLT incluyen beta-ciclodextrina, azul de metileno, alfa-ciclodextrina, ácido gentísico, ciclohexano diona diamina, ácido ascórbico, tioglicerol, glutatión, ácido tartárico, niacinamida, ácido ascórbico, FeCl₃, H₂O₂, ácido glutámico, pentaácido de triamina, ácido metilendifosfónico, beta-hidroxipropil ciclodextrina, xantina, ácido aspártico, clorobutanol, cloruro cálcico, manitol, creatanina, gluconato cálcico, dimetil acetamida, ácido diazatriazoico, succinato sódico, ácido bórico y carbonato sódico. La concentración de peróxido de hidrógeno (ppm) se determinó usando tiras de prueba de peróxido.

Ejemplo 1:

Una solución de [F-18]FLT (126,8 mCi/ml en EOS), formulada en EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol., se mantuvo con un espacio de cabeza de oxígeno al 20,95 % en vol. (vial de dosis) o sin un espacio de cabeza de oxígeno (jeringa). Como se muestra en la Tabla 3, después de 3,5 h, la solución de [F-18]FLT sin el espacio de

cabeza del oxígeno se descompuso al 65 % de pureza radioquímica. La muestra con el espacio de cabeza de oxígeno permaneció intacta radioquímicamente. Estos datos respaldan el descubrimiento de que el oxígeno proporciona un efecto estabilizante sobre [F-18]FLT en etanol acuoso.

5 **Tabla 3:** Muestra un porcentaje de estabilidad después de 3,5 horas para una jeringa sin oxígeno y un vial con espacio de cabeza cargado de oxígeno.

Lote FLT	mCi/ml en EOS	formulación	método de análisis	% de estabilidad 3,5 h
100728- jeri nga-SIN ESPACIO DE CABEZA	126,8	EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol.	HPLC	65
Vial de 100728 dosis-ESPACIO DE CABEZA	126,8	EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol.	HPLC	99,9

Ejemplo 2:

10 Una solución de [F-18]FLT (129,5 mCi/ml en EOS), formulada en EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol., se introdujo en una jeringa con un espacio de cabeza de oxígeno (20,95 % en volumen) o sin un espacio de cabeza de oxígeno. Inicialmente, ambas muestras fueron estables. Después de 2,6 h, sin embargo, la solución de [F-18]FLT sin el espacio de cabeza del oxígeno se descompuso al 66,7 % de pureza radioquímica. La muestra continuó degradándose aún más al 32,7 % de pureza radioquímica después de 3,8 h. La muestra con el espacio de cabeza de oxígeno permaneció radioquímicamente intacta. Como control, un vial de dosis con un espacio de cabeza de oxígeno también permaneció radioquímicamente intacto. Estos datos respaldan el descubrimiento de que el oxígeno proporciona un efecto estabilizante sobre [F-18]FLT en etanol acuoso en jeringas.

15 **Tabla 4:** Muestra el porcentaje de estabilidad en diversos intervalos de tiempo para una jeringa sin espacio de cabeza y, por lo tanto, sin oxígeno, una jeringa con espacio de cabeza y, por lo tanto, oxígeno y un vial de dosis con oxígeno.

Lote FLT	mCi/ml en EOS	formulación	método de análisis	% de estabilidad 0,5 h	% de estabilidad 1,6 h	% de estabilidad 2,6 h	% de estabilidad 3,8 h
100729- jeri nga SIN ESPACIO DE CABEZA	129,5	EtOH al 8 % vol.: fosfato al 92 % en vol.	HPLC	100	100	66,7	32,7
100729- jeri nga-ESPACIO DE CABEZA	129,5	EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol.	HPLC	100	100	99,5	99,6
Vial de 100729 dosis-ESPACIO DE CABEZA	129,5	EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol.	HPLC	100	99,4	99,8	99,2

Ejemplo 3:

20 Una solución de [F-18]FLT (63,2 mCi/ml en EOS), formulada en EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol., se extrajo en una jeringa con espacio de cabeza de oxígeno (20,95 % en vol.). Se transfirió una segunda muestra a un segundo vial purgado con un gas que tenía un 20,95 % en vol. de oxígeno. El vial de dosis se roció con Ar para retirar el oxígeno. Después de 1,5 h, el vial de dosis que contenía [F-18]FLT que se roció con Ar, se descompuso a un 62,5 % de pureza radioquímica. Esta muestra continuó degradándose aún más al 38,57 % de pureza radioquímica después de 4,0 h. Las muestras con el espacio de cabeza de oxígeno (tanto la jeringa como el vial de la muestra) permanecieron radioquímicamente intactas hasta 4 h. Estos datos respaldan el descubrimiento de que el oxígeno proporciona un efecto estabilizante sobre [F-18]FLT en etanol acuoso en viales a granel con oxígeno disuelto en solución así como estando presente en el espacio de cabeza del vial.

25 **Tabla 5:** Muestra el porcentaje de estabilidad en diversos intervalos de tiempo para una jeringa con espacio de cabeza, un vial de dosis rociado con argón y un vial de dosis purgado con O₂.

Lote FLT	mCi/ml en EOS	formulación	método de análisis	% de estabilidad 0,5 h	% de estabilidad 1,5 h	% de estabilidad 4 h
100730- jeri nga-ESPACIO DE CABEZA	63,2	EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol.	HPLC	100	100	100

30

(continuación)

Lote FLT	mCi/ml en EOS	formulación	método de análisis	% de estabilidad 0,5 h	% de estabilidad 1,5 h	% de estabilidad 4 h
100730-vial de dosis rociado con Ar	63,2	EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol.	HPLC	-	62,5	38,5
100730-vial de dosis purgado con O ₂	63,2	EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol.	HPLC	-	100	100

Estos datos respaldan el descubrimiento de que el oxígeno proporciona un efecto estabilizante sobre [F-18]FLT en etanol acuoso.

5 Una solución de [F-18]HX4 (28,5 mCi/ml después de la reformulación o 16,2 mCi/ml después de la reformulación), formulada en EtOH:agua al 10 % en vol. o EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol., en viales con un espacio de cabeza de argón o aire (oxígeno: 20,95 % en vol.). Después de 1 h, el vial de dosis que contiene [F-18]HX4 en EtOH:agua al 10 % en vol., que se roció con Ar, descompuesto al 0,28 % de pureza radioquímica (Tabla 6). Esta muestra continuó degradando aún más al 0 % de pureza radioquímica después de 4,0 h. La muestra con el espacio de cabeza de oxígeno permaneció intacta radioquímicamente hasta 4 h. El [F-18] HX4 en EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol. con un espacio de cabeza de argón descompuesto a 85,6 % de pureza radioquímica después de 3 h. En presencia de aire, la pureza radioquímica fue del 94,06 %. Estos datos respaldan el descubrimiento de que el oxígeno estabiliza [F-18]HX4 contra la descomposición radiolítica.

Tabla 6: Soluciones de [F-18]HX4 envejecidas en presencia de aire (oxígeno al 20,95 % en vol.) o argón. Las muestras envejecidas en presencia de aire (oxígeno al 20,95 % en vol.) fueron más estables que aquellas muestras envejecidas en argón.

Muestra	mCi/ml	formulación	Aditivo	% de estabilidad 1 h	% de estabilidad 3 h	% de estabilidad 4 h
documento HX4-922-100805-AIR	28,5	EtOH 10 % en vol.: agua	Aire (O ₂)	98,33	-	99,01
HX4-922-100805-AR purgado	28,5	EtOH 10 % en vol.: agua	Argón	0,28	-	0
documento HX4-922-100909	16,2	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	Aire (O ₂)	-	94,06	-
documento HX4-922-100909	16,2	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	Argón	-	85,6	-

15 **Ejemplo 5:**

Una muestra aireada de [F-18]BMS 747158-02 (12 mCi/ml), formulada en EtOH:agua al 10 % en vol. se reservó para el envejecimiento. La solución restante se roció con Ar para retirar el oxígeno. Después de 2,25 h, el vial de dosis que contenía [F-18] BMS 747158-02 rociado con Ar, se descompuso a un 12 % de pureza radioquímica. La muestra aireada tenía una pureza radioquímica del 91 % después de 2,25 h. Estos datos respaldan el descubrimiento de que el oxígeno estabiliza [F-18]BMS 747158-02 contra la descomposición radiolítica.

Tabla 7: Las soluciones de [F-18]BMS 757158-02 fueron más estables en aire (oxígeno) que en argón.

BMS 747158-02	mCi/ml en EOS	formulación	aditivo	% de estabilidad 2,25 h
documento BMS-922-100824	12	EtOH 10 % en vol.: agua	Aire/O ₂ (antes del rociado)	91
documento BMS-922-100824	12	EtOH 10 % en vol.: agua	Argón (reformulado después del rociado)	12

Ejemplo 6:

25 Una muestra aireada de [F-18]W372 (19,2 mCi/ml), formulada en EtOH:agua al 10 % en vol. se reservó para el envejecimiento. La solución restante se roció con Ar para retirar el oxígeno. Después de 1,5 h, el vial de dosis que contenía [[F-18]W372 rociado con Ar, se descompuso a un 94,6 % de pureza radioquímica. La muestra con el espacio de cabeza de oxígeno tenía una pureza radioquímica del 97,6 % después de 1,5 h. Estos datos respaldan el descubrimiento de que el oxígeno estabiliza [F-18]W372 contra la descomposición radiolítica.

Tabla 8: Las soluciones de [F-18]W372 fueron más estables en aire (oxígeno) que en argón.

Muestra	mCi/ml	formulación	aditivo	% de estabilidad 1,5 h
documento W372-922-100907	19,2	EtOH:agua al 10 % en vol.	Argón	94,6
documento W372-922-100907	19,2	EtOH:agua al 10 % en vol.	O ₂	97,6

Ejemplo 7:

Una solución de [F-18]FLT (103 mCi/ml), formulada en EtOH:fosfato al 8 % en vol., se roció con argón para retirar el oxígeno de la muestra. Se retiró una alícuota y se enriqueció con ácido maleico desgasificado. Ambas muestras se envejecieron durante 4 h. Después de 4 h, la muestra sin ácido maleico tenía una pureza radioquímica del 1,5 %. La muestra que contenía ácido maleico tenía una pureza radioquímica del 88,7 %. Estos datos apoyan el efecto estabilizante del ácido maleico en [F-18]FLT. El peróxido de hidrógeno se midió usando tiras reactivas. La muestra FLT (126,3 mCi/ml) que contenía un espacio de cabeza de argón no contenía peróxido de hidrógeno detectable (es decir, 0 ppm). La muestra FLT (126,3 mCi/ml) que contenía ácido maleico no contenía peróxido de hidrógeno detectable (es decir, 0 ppm).

Tabla 9: [F-18]FLT envejecido en argón que contiene ácido maleico fue más estable que una muestra de [F-18]FLT envejecido en argón sin ácido maleico.

Muestra	mCi/ml	formulación	aditivo	% de estabilidad 4,0 h
documento FLT-922-100901	126,3	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	Ar	1,5
documento FLT-922-100901	126,3	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	ácido maleico (0,1 mg/ml) y Ar	88,77

Ejemplo 8:

Una muestra de [F-18]FLT (118 mCi/ml), formulada en EtOH:fosfato al 8 % en vol. aireado, se retiró para el envejecimiento. El espacio de cabeza en la muestra restante se roció con argón para retirar el oxígeno. Después de 3,25 h, la muestra con ácido maleico en argón tenía una pureza radioquímica del 37,9 %. La muestra que contenía ácido maleico en oxígeno tenía una pureza radioquímica del 99,8 %. Estos datos soportan el efecto estabilizante aumentado del ácido maleico en [F-18]FLT en el aire sobre argón.

Tabla 10: Las muestras de [F-18]FLT que contenían ácido maleico mostraron una estabilidad diferente cuando se envejecieron en presencia de aire frente a argón. La muestra envejecida en aire fue más estable que la muestra almacenada en argón.

Muestra	mCi/ml	formulación	aditivo	% de estabilidad 3,25 h
documento FLT-922-100903	118,7	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	ácido maleico + espacio de cabeza de aire	99,8
documento FLT-922-100903	118,7	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	ácido maleico + espacio de cabeza de Ar	37,9

Ejemplo 9:

Unas soluciones de [F-18]FLT (82 mCi/ml), formulada en EtOH:fosfato al 8 % en vol. aireado, que contenían ácido maleico al 0,01 % (g/ml) se envejecieron durante 2 horas a temperatura ambiente o a 50 °C. Después de 2 h, ambas muestras tenían una pureza radioquímica del 100 %. Estos datos respaldan el descubrimiento de que el ácido maleico no reacciona de forma cruzada con [F-18]FLT a temperatura elevada o ambiente.

Tabla 11: Las muestras de [F-18]FLT que contenían ácido maleico y aire fueron igualmente estables a 50 °C durante un período de 2 horas.

Muestra	mCi/ml	formulación	aditivo	% de estabilidad 2 h
documento FLT-922-100907	82	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	ácido maleico + espacio de cabeza de aire (ta)	100
documento FLT-922-100907	82	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	ácido maleico + espacio de aire (50 °C)	100

Ejemplo 10:

Una muestra aireada de [F-18]FLT (197 mCi/ml) formulada en EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol. se

enriqueció o no se enriqueció con ácido maleico (0,1 mg/ml). Las muestras se envejecieron durante 3,5 h. Después de este tiempo, la muestra que no contenía ácido maleico tenía una pureza radioquímica del 82,6 %. La muestra enriquecida tenía una pureza radioquímica del 99,2 %.

5 En un experimento separado, [F-18]FLT (127 mCi/ml) formulado en EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol. se enriqueció o no se enriqueció con ácido maleico (0,1 mg/ml) y se extrajeron alícuotas adicionales en jeringas sin un espacio de cabeza de aire. Las muestras se envejecieron durante 5,5 horas. Mientras que las muestras de vial permanecieron radioquímicamente intactas (98 % o más) con o sin ácido maleico, las muestras de las jeringas variaron notablemente. La muestra envejecida en la jeringa sin ácido maleico tenía una pureza radioquímica del 19,68 %. La muestra de la jeringa que contenía ácido maleico tenía una pureza radioquímica del 97,13 %. El experimento muestra el efecto de estabilización sinérgica del ácido maleico y el oxígeno en la estabilización de [F-18]FLT. El peróxido de hidrógeno se midió usando tiras reactivas. La muestra FLT (127 mCi/ml) que contenía un espacio de cabeza de oxígeno contenía peróxido de hidrógeno con una concentración de 5 ppm. La muestra FLT (127 mCi/ml) que contenía un espacio de cabeza de oxígeno y ácido maleico contenía peróxido de hidrógeno con una concentración de 0,5 - 2,0 ppm.

15 Tabla 12: Los viales a granel de [F-18]FLT que contienen un espacio de cabeza de aire, aire disuelto y ácido maleico son más estables que los de [F-18]FLT que contienen solamente un espacio de cabeza de aire y aire disuelto. Esto se confirmó además en muestras de jeringas envejecidas en las cuales la muestra enriquecida con ácido maleico era más estable que la muestra sin ácido maleico.

Muestra	mCi/ml	formulación	aditivo	% de estabilidad 3,5 h	% de estabilidad 5,5 h
documento FLT-922-100909	197,1	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	ácido maleico + O ₂	99,2	-
documento FLT-922-100909	197,1	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	Vial de dosis FLT (solamente aire/O ₂)	82,6	-
documento FLT-922-100908	127	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	ácido maleico + espacio de cabeza de aire (ta)	-	99,48
documento FLT-922-100908	127	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	Espacio de cabeza de aire	-	98
FLT-922-100908 (muestra de jeringa)	127	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	ácido maleico + O ₂ (sin espacio de cabeza)	-	97,13
FLT-922-100908 (muestra de jeringa)	127	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	O ₂ (sin espacio de cabeza)	-	19,68

Ejemplo 11:

20 Una muestra de [F-18]W372 (19,2 mCi/ml) formulada en EtOH:agua al 10 % en vol. que contenía ácido maleico al 0,01 % (g/ml) se reservó para el envejecimiento. La muestra restante se purgó con argón para retirar el oxígeno. Las muestras se envejecieron durante 1,5 horas. La muestra envejecida en argón tenía una pureza radioquímica del 90,1 %. La muestra almacenada en presencia de aire tenía una pureza radioquímica del 94,9 %. Estos datos soportan la mayor estabilidad de [F-18]W372 en presencia de ácido maleico y oxígeno.

25 Tabla 13: Una muestra de [F-18]W372 envejecida en ácido maleico y aire (oxígeno: 20,95 % en vol.) fue más estable que una muestra envejecida con ácido maleico en argón.

Muestra	mCi/ml	formulación	aditivo	% de estabilidad 1,5 h
documento W372-922-100907	19,2	EtOH 10 % en vol.: agua	ácido maleico + O ₂	94,9
documento W372-922-100907	19,2	EtOH 10 % en vol.: agua	ácido maleico + Argón	90,1

Ejemplo 12:

30 Una muestra de [F-18]HX4 (16,2 mCi/ml) formulada en EtOH:agua al 10 % en vol. que contenía ácido maleico al 0,01 % (g/ml) se reservó para el envejecimiento. La muestra restante se purgó con argón para retirar el oxígeno. Las muestras se envejecieron durante 3 horas. La muestra en argón tenía una pureza radioquímica del 8,66 %. La muestra almacenada en presencia de aire tenía una pureza radioquímica del 98,9 %. Estos datos soportan la mayor estabilidad de [F-18]HX4 en presencia de ácido maleico y oxígeno.

Tabla 14: [F-18]HX4 almacenado en presencia de ácido maleico y oxígeno es más estable que cuando se almacena en presencia de ácido maleico y argón.

Muestra	mCi/ml	formulación	aditivo	% de estabilidad 3 h
documento HX4-922-100909	16,2	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	ácido maleico + O ₂	98,9
documento HX4-922-100909	16,2	EtOH al 8 % en vol.: fosfato	ácido maleico + Argón	8,66

Ejemplo 13:

5 Los viales de dosis de [F-18]FLT se formularon en EtOH al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol. y se desgasificaron a través de rociado con argón. Se extrajeron alícuotas del vial de dosis (típicamente 1 ml) y se colocaron en viales rociados con argón que contenían diversos excipientes (típicamente 50 mg). Las muestras se envejecieron (1 a 5 horas) y se determinó la pureza radioquímica de [F-18]FLT. Se descubrió que varios excipientes estabilizaban [F-18]FLT contra la radiólisis en presencia de argón. Otros excipientes se desestabilizaron o no tuvieron efecto sobre la estabilización de [F-18]FLT en presencia de argón en etanol acuoso. El factor protector (FP) se determinó dividiendo el porcentaje de estabilidad radioquímica de la dosis dopada con excipiente por el porcentaje de estabilidad radioquímica de la dosis rociada con argón. Los resultados se muestran en la Tabla 15. Un excipiente que se descubrió ser altamente estabilizante en ausencia de oxígeno y en presencia de argón, fue el ácido maleico. El ácido ascórbico, un estabilizante radiofarmacéutico y antioxidante conocido, no fue tan eficaz en la estabilización de [F-18]FLT contra la radiólisis a 50 mg/ml en comparación con el oxígeno.

15 Tabla 15: Un resumen de los excipientes que se seleccionaron por su efecto protector en la estabilización de [F-18]FLT.

Estabilizante (FP > 1,1)	Sin efecto (FP 1,1 a 1,0)	Desestabilizante (FP <1,0)
clorobutanol	ácido glutámico	Ar
creatanina	Ácido ascórbico	N ₂
O ₂	alfa-ciclodextrina	Ar + FeSO ₄ + H ₂ O ₂
dimetil acetamida	Ar + H ₂ O ₂	ácido metilen difosfónico
ácido diazatriazoico	beta-ciclodextrina	ácido aspártico
Ácido maleico	azul de metileno	beta-hidroxiopropil ciclodextrina
O ₂ + ácido maleico	pentaácido de triamina	Xantina
Glutación	Ar + FeSO ₄	Gluconato cálcico
H ₂ O ₂	ácido tartárico	manitol
niacinamida		Cloruro cálcico
ciclohexano diona diamina		Succinato sódico
trietanolamina		ácido bórico
FeCl ₃		carbonato sódico
tioglicerol		Ácido bórico
Ácido gentísico		Carbonato sódico

Ejemplo 14:

20 Una solución de [F-18]FLT (50 mCi/ml en EOS), formulada en ETOH aireado al 8 % en vol.: fosfato al 92 % en vol. que contenía ácido maleico al 0,01 % (g/ml) (Figura 5) se envejeció en un vial estéril en aire durante un período de 8 h. Después de 8 h, el análisis químico y radioquímico indicó que [F-18]FLT no sufrió ninguna descomposición durante este período de envejecimiento (Figura 6).

Ejemplo 15:

25 Se confirmó además que la presencia de aire en el espacio de cabeza de un recipiente proporciona protección contra la radiólisis al almacenar FLT en recipientes con aire en el espacio de cabeza del vial o después de rociar un vial con argón para desplazar el aire residual y medir RCP con el tiempo.

Recipiente	% de RCP 1,5 h después de la dispensación	% de RCP 4 h después de la dispensación
Vial purgado con aire	100	100
Vial purgado con argón	62,5	38,5

Esto demostró que el aire tiene un efecto estabilizante sobre FLT en estas condiciones experimentales.

Con el fin de evaluar además la estabilidad de FLT en viales estériles cargados de aire, los viales se obtuvieron de una compañía llamada Greer en los Estados Unidos de América.

En la tabla siguiente se proporciona un resumen de los datos de estabilidad para la pureza radioquímica ("RCP") en dos lotes de prueba utilizando el vial de Greer.

Número de lote de FLT	% de RCP a t0	% de RCP 5 h después de la dispensación	% de RCP 10 h después de la dispensación
documento 54-T-280710-1	100	96,5	-
documento 54-T-300710-1	100	100	100

Aunque se informó cierta degradación, esta no excedió el límite especificado de < 5 % de impurezas radioquímicas.

- 5 Con el fin de evaluar además el efecto del oxígeno en la RCP, se usaron viales de Greer y de otra compañía (Adelphi) para probar el efecto de porcentajes variables de oxígeno en el espacio de cabeza. A continuación se muestra un resumen de estos datos de estabilidad.

ITN o Lote	Proveedor	% de O2 en vol. en el espacio de cabeza	% de N2 en vol. en el espacio de cabeza	Resultados de RCP de FLT
763	Adelphi	10,74	87,24	Bueno
763	Adelphi	10,36	87,62	Bueno
763	Adelphi	10,17	87,79	Bueno
763	Adelphi	10,24	87,74	Bueno
763	Adelphi	10,67	87,30	Bueno
1030	Adelphi	5,15	92,83	Mala
1030	Adelphi	5,17	92,80	Mala
1030	Adelphi	5,21	92,76	Mala
1030	Adelphi	5,12	92,83	Mala
1030	Adelphi	5,04	92,93	Mala
155500	Greer	19,57	78,25	Bueno
155500	Greer	19,60	78,21	Bueno
155500	Greer	19,57	78,24	Bueno
155500	Greer	19,66	78,12	Bueno
155500	Greer	19,53	78,28	Bueno
54-T-300108-1 Vial 9	Adelphi	11,00	86,99	Bueno
54-T-310108-1 Vial 9	Adelphi	11,22	86,77	Bueno
54-T-100609-1 Vial 9	Adelphi	13,56	84,42	Bueno
54-T-110609-1 Vial 9	Adelphi	13,15	84,85	Bueno
54-T-170709-1 Vial 9	Adelphi	14,65	83,33	Bueno

Como puede verse anteriormente, la estabilidad de FLT mejora cuando hay oxígeno presente en el espacio de cabeza del vial del producto acabado en un porcentaje superior a alrededor del 10 % en vol.

Ejemplo 16:

- 10 Se descubrió que [F-18]VM4-037 y [F-18]K5 eran susceptibles a la descomposición radiolítica cuando se almacenaron en una atmósfera de He. Cuando se introdujo oxígeno en los viales de muestra, se descubrió que [F-18]VM4-037 y [F-18]K5 no se sometieron a radiólisis.

Ejemplo 17:

- 15 El efecto estabilizante del ácido ascórbico se examinó con y sin un espacio de cabeza de aire. En las entradas 1 a 8, el ácido ascórbico de hecho estabiliza el [F-18]FLT contra la radiólisis a una fuerza nominal (62 mCi/ml) con o sin presencia de oxígeno. Para estos estudios, se usaron concentraciones muy altas de ácido ascórbico (50 a 100 mg/ml). Sin embargo, a concentraciones ligeramente reducidas de ácido ascórbico (8 mg/ml) y una fuerza más alta [F-18]FLT (130 mCi/ml), el ácido ascórbico no logró estabilizar [F-18]FLT con o sin presencia de oxígeno, lo que sugiere que la cantidad de radiólisis fue independiente del oxígeno. El ácido ascórbico puede estabilizar [F-18]FLT
- 20 contra la radiólisis, pero solo hasta una concentración de mCi/ml que es menor que la de las muestras rociadas con oxígeno o muestras que contienen oxígeno más ácido maleico. También, dado que el ácido ascórbico es un reductor, cualquier oxígeno presente en la solución se consumiría por el ácido ascórbico, negando así cualquier efecto estabilizante debido al oxígeno. En este experimento, el ácido ascórbico no pudo proporcionar protección radiolítica para [F-18]FLT más allá de una fuerza de 130 mCi/ml.

Entrada	Lote FLT (MIBR)	Fuerza (mCi/ml)	Espacio de cabeza (+/-)	AA (+/-)	Tiempo	RCP
1	Vial de dosis	62	+	50 mg/ml	6 h	100 %
2	Jeringa	62	+	50 mg/ml	6 h	100 %
3	Jeringa	62	-	50 mg/ml	6 h	100 %
4	Vial de dosis	50	+	50 mg/ml	7 h	100 %
5	Jeringa	50	+	50 mg/ml	7 h	100 %
6	Jeringa	50	-	50 mg/ml	7 h	100 %
7	Vial de dosis/jeringa	66	+	100 mg/ml	4 h	100 %
8	Vial de dosis/jeringa	66	-	100 mg/ml	4 h	100 %
9	Vial de dosis	130	+	8 mg/ml	4,5 h	82 %
10	Vial de dosis	130	-	8 mg/ml	4,5 h	79 %

- Además de los procesos descritos anteriormente, puede incorporarse aire a las formulaciones anteriores por diversos medios. Un ejemplo implica simplemente colocar la solución en un recipiente (por ejemplo, un vial estéril) que ya tiene aire para incorporar oxígeno en la formulación. Otro ejemplo implica el uso de empuje de aire de calidad médica para colocar la solución en un recipiente que ya tiene aire. Otro ejemplo más implica el uso de empuje de aire de calidad médica para colocar tanto la solución como el aire en un recipiente que no tiene aire.

REALIZACIONES GENERALES, INCLUYENDO, ENTRE OTROS, LA INVENCIÓN:

- La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines de información.
- Una primera formulación para estabilizar un producto radiofarmacéutico, incluyendo la primera formulación: un producto radiofarmacéutico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un gas que comprende oxígeno; un estabilizante; y un disolvente.
- La primera formulación, donde el agua es el disolvente.
- La primera formulación, donde el estabilizante es un excipiente compatible para inyección humana.
- La primera formulación, donde el oxígeno está presente en el gas en una cantidad de al menos aproximadamente el 10 % en vol. por el volumen total de gas.
- La primera formulación, donde el oxígeno está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en vol. a aproximadamente el 30 % en vol. por el volumen total de gas.
- La primera formulación, donde el oxígeno está presente en el gas en una cantidad de aproximadamente el 20,95 % en vol. por el volumen total de gas.
- La primera formulación, incluyendo además un alcohol.
- La primera formulación, donde el alcohol es etanol.
- La primera formulación, donde el etanol está presente en una cantidad de aproximadamente el 1,0 % en vol. a aproximadamente el 10,0 % en vol. por el volumen total de líquido.
- La primera formulación, en donde el etanol está presente en una cantidad de aproximadamente el 8,0 % en vol. por el volumen total de líquido.
- La primera formulación, incluyendo además una sal inorgánica.
- La primera formulación, donde la sal inorgánica es un fosfato.
- La primera formulación, donde la solución acuosa de fosfato está presente en una cantidad de aproximadamente el 92 % en vol. por el volumen total de líquido.
- La primera formulación, donde el fosfato es fosfato sódico aproximadamente 21 mM con un pH en un intervalo de 4,0 a 7,0.
- La primera formulación, donde el producto radiofarmacéutico es [F-18]-FLT.

ES 2 785 990 T3

La primera formulación, donde el producto radiofarmacéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 10,00 mCi/ml a aproximadamente 1000,00 mCi/ml.

La primera formulación, donde el producto radiofarmacéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 60 mCi/ml a aproximadamente 200 mCi/ml.

- 5 La primera formulación, donde el estabilizante es ácido maleico.

La primera formulación, donde el ácido maleico está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg/10 ml.

La primera formulación, que incluye además fosfato sódico y ácido maleico a aproximadamente el 0,01 % en gramos de ácido maleico por el volumen total de líquido en mililitros, donde el producto radiofarmacéutico es [F-18]-FLT.

- 10 Un primer aparato para estabilizar un producto radiofarmacéutico, incluyendo el primer aparato un recipiente con una formulación que tiene un producto radiofarmacéutico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un gas que comprende oxígeno, un estabilizante y agua.

El primer aparato, donde la formulación comprende una solución acuosa.

El primer aparato, donde el recipiente es un vial.

El primer aparato, donde el recipiente es una jeringa.

- 15 El primer aparato, donde el recipiente puede sellarse y cuando se sella, es sustancialmente impermeable al oxígeno.

El primer aparato, incluyendo además un espacio de cabeza entre un límite de la fórmula y un límite del recipiente, en donde el espacio de cabeza está sustancialmente cargado con el oxígeno.

El primer aparato, donde la fórmula además comprende etanol.

- 20 El primer aparato, donde el etanol está en concentraciones de aproximadamente el 1,0 % en vol. a aproximadamente el 10,0 % en vol. por el volumen total de líquido.

El primer aparato, donde el oxígeno está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en vol. a aproximadamente el 100 % en vol. por el volumen total de gas.

El primer aparato, donde el oxígeno está presente en una cantidad de aproximadamente el 20,95 % en vol. por el volumen total de gas.

- 25 El primer aparato, donde el etanol está presente en una cantidad de aproximadamente el 8,0 % en vol. por el volumen total de líquido.

El primer aparato, donde la fórmula comprende además fosfato acuoso en una cantidad de aproximadamente el 92 % en vol. por el volumen total de líquido.

El primer aparato, donde el producto radiofarmacéutico es [F-18]FLT.

- 30 El primer aparato, donde el producto radiofarmacéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 10,0 mCi/ml a aproximadamente 1000,0 mCi/ml.

El primer aparato, donde el producto radiofarmacéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 60,0 mCi/ml a aproximadamente 200,00 mCi/ml.

El primer aparato, donde el estabilizante es ácido maleico.

- 35 Un primer método para fabricar una formulación para estabilizar un producto radiofarmacéutico, incluyendo el primer método proporcionar un producto radiofarmacéutico, proporcionar un excipiente, proporcionar una solución acuosa de un alcohol y una sal inorgánica y proporcionar oxígeno.

El primer método, donde se proporciona una cantidad de excipiente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/ml.

5 El primer método, donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en ácido maleico, beta-ciclodextrina, azul de metileno, alfa-ciclodextrina, ácido gentísico, ciclohexano diona diamina, tioglicerol, glutatión, ácido tartárico, niacinamida, FeCl₃, H₂O₂, ácido glutámico, pentaácido de triamina, ácido metilendifosfónico, beta-hidroxiopropil ciclodextrina, xantina, ácido aspártico, clorobutanol, cloruro cálcico, manitol, creatanina, gluconato cálcico, dimetil acetamida, ácido diazatriazoico, succinato sódico, ácido bórico, carbonato sódico, ácido acético y acetatos.

El primer método, donde el excipiente es ácido maleico.

10 Un segundo método para fabricar una formulación para estabilizar un producto radiofarmacéutico, incluyendo el segundo método: proporcionar un recipiente estéril cargado con aire; proporcionar una formulación que tiene un producto radiofarmacéutico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un estabilizante y un disolvente; y colocar la formulación en el recipiente estéril.

El segundo método, donde la formulación se coloca en el recipiente estéril por empuje de aire de calidad médica.

El segundo método, donde el disolvente es agua.

El segundo método, donde el estabilizante es un excipiente.

15 El segundo método, donde se proporciona una cantidad de excipiente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/ml.

20 El segundo método, donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en ácido maleico, ácido fumárico, beta-ciclodextrina, azul de metileno, alfa-ciclodextrina, ácido gentísico, ciclohexano diona diamina, tioglicerol, glutatión, ácido tartárico, niacinamida, FeCl₃, H₂O₂, ácido glutámico, pentaácido de triamina, ácido metilendifosfónico, beta-hidroxiopropil ciclodextrina, xantina, ácido aspártico, clorobutanol, cloruro cálcico, manitol, creatanina, gluconato cálcico, dimetil acetamida, ácido diazatriazoico, succinato sódico, ácido bórico, carbonato sódico, ácido acético y acetatos así como isómeros de los mismos.

El segundo método, donde el excipiente es ácido maleico.

El segundo método, donde el recipiente estéril es un vial estéril.

El segundo método, donde el recipiente estéril es una jeringa estéril.

25 El segundo método, donde el recipiente estéril puede sellarse y cuando se sella, es sustancialmente impermeable al oxígeno.

30 Un tercer método para fabricar una formulación para estabilizar un producto radiofarmacéutico, incluyendo el método: proporcionar un recipiente estéril; proporcionar una formulación que tiene un producto radiofarmacéutico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un estabilizante y un disolvente; y colocar la formulación en el recipiente estéril mediante empuje de aire de calidad médica.

El tercer método, donde no hay aire en el recipiente estéril antes de que se coloque la formulación en el recipiente estéril.

El tercer método, donde el disolvente es agua.

El tercer método, donde el estabilizante es un excipiente.

35 El tercer método, donde se proporciona una cantidad de excipiente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/ml.

40 El tercer método, donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en ácido maleico, ácido fumárico, beta-ciclodextrina, azul de metileno, alfa-ciclodextrina, ácido gentísico, ciclohexano diona diamina, tioglicerol, glutatión, ácido tartárico, niacinamida, FeCl₃, H₂O₂, ácido glutámico, pentaácido de triamina, ácido metilendifosfónico, beta-hidroxiopropil ciclodextrina, xantina, ácido aspártico, clorobutanol, cloruro cálcico, manitol, creatanina, gluconato cálcico, dimetil acetamida, ácido diazatriazoico, succinato sódico, ácido bórico, carbonato sódico, ácido acético y acetatos.

El tercer método, donde el excipiente es ácido maleico.

El tercer método, donde el recipiente estéril es un vial estéril.

El tercer método, donde el recipiente estéril es una jeringa estéril.

El tercer método, donde el recipiente estéril puede sellarse y cuando se sella, es sustancialmente impermeable al oxígeno.

- 5 Un primer kit que incluye un recipiente con una formulación que tiene un producto radiofarmacéutico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un gas que comprende oxígeno, un estabilizante y un disolvente.

El primer kit, donde el disolvente es agua.

El primer kit, donde la formulación comprende una solución acuosa.

El primer kit, donde el recipiente es un vial.

- 10 El primer kit, donde el recipiente es una jeringa.

El primer kit, donde el recipiente puede sellarse y cuando se sella, es sustancialmente impermeable al oxígeno.

El primer kit, incluyendo además un espacio de cabeza entre un límite de la fórmula y un límite del recipiente, en donde el espacio de cabeza está sustancialmente cargado con el oxígeno.

El primer kit, donde la fórmula además comprende etanol.

- 15 El primer kit, donde el etanol está en concentraciones de aproximadamente el 1,0 % en vol. a aproximadamente el 10,0 % en vol. por el volumen total de líquido.

El primer kit, donde el oxígeno está presente en una cantidad de aproximadamente el 5 % en vol. a aproximadamente el 100 % en vol. por el volumen total de gas.

- 20 El primer kit, donde el oxígeno está presente en una cantidad de aproximadamente el 20,95 % en vol. por el volumen total de gas.

El primer kit, donde el etanol está presente en una cantidad de aproximadamente el 8,0 % en vol. por el volumen total de líquido.

El primer kit, donde la fórmula comprende además fosfato acuoso en una cantidad de aproximadamente el 92 % en vol. por el volumen total de líquido.

- 25 El primer kit, donde el producto radiofarmacéutico es [F-18]FLT.

El primer kit, donde el producto radiofarmacéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 10,0 mCi/ml a aproximadamente 1000,0 mCi/ml.

El primer kit, donde el producto radiofarmacéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 60,0 mCi/ml a aproximadamente 200,00 mCi/ml.

- 30 El primer kit, donde el estabilizante es ácido maleico.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación para estabilizar un producto radiofarmacéutico marcado con 18F, comprendiendo la formulación:
- 5 Un producto radiofarmacéutico marcado con 18F o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 un gas que comprende oxígeno;
 un disolvente y
 ácido maleico.
2. La formulación de la reivindicación 1;
en donde el agua es el disolvente.
3. La formulación de la reivindicación 1;
10 en donde el oxígeno está presente en el gas en una cantidad de al menos aproximadamente el 10 % en vol. por el
 volumen total de gas.
4. La formulación de la reivindicación 1, que comprende además:
un alcohol.
5. La formulación de la reivindicación 1, que comprende además:
15 una sal inorgánica.
6. Un aparato para estabilizar un producto radiofarmacéutico marcado con 18F, comprendiendo el aparato:
un recipiente que tiene:
una formulación que comprende:
- 20 un producto radiofarmacéutico marcado con 18F o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 un gas que comprende oxígeno;
 agua y
 ácido maleico.
7. El aparato de la reivindicación 6;
en donde la formulación comprende una solución acuosa.
8. El aparato de la reivindicación 6;
25 en donde el recipiente es un vial.
9. El aparato de la reivindicación 6;
en donde el recipiente es una jeringa.
10. El aparato de la reivindicación 6;
30 en donde el recipiente puede sellarse y cuando se sella, es sustancialmente impermeable al oxígeno.
11. El aparato de la reivindicación 6, que comprende además:
un espacio de cabeza entre un límite de la fórmula y un límite del recipiente, en donde el espacio de cabeza está
sustancialmente cargado con el oxígeno.
12. El aparato de la reivindicación 6;
35 en donde la fórmula además comprende etanol.
13. El aparato de la reivindicación 6;
en donde el oxígeno está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % en vol. a aproximadamente el
100 % en vol. por el volumen total de gas.
14. El aparato de la reivindicación 6;
40 en donde la fórmula comprende además fosfato acuoso en una cantidad de aproximadamente el 92 % en vol. por el
 volumen total de líquido.
15. Un método para fabricar una formulación para estabilizar un producto radiofarmacéutico marcado con 18F de
acuerdo con las reivindicaciones 1-5, comprendiendo el método:
- 45 proporcionar un producto radiofarmacéutico marcado con 18F;
 proporcionar una solución acuosa de un alcohol y una sal inorgánica;

proporcionar oxígeno y
proporcionar ácido maleico.

- 5 16. El método de la reivindicación 15;
en donde una cantidad de ácido maleico proporcionada es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente
100 mg/ml.

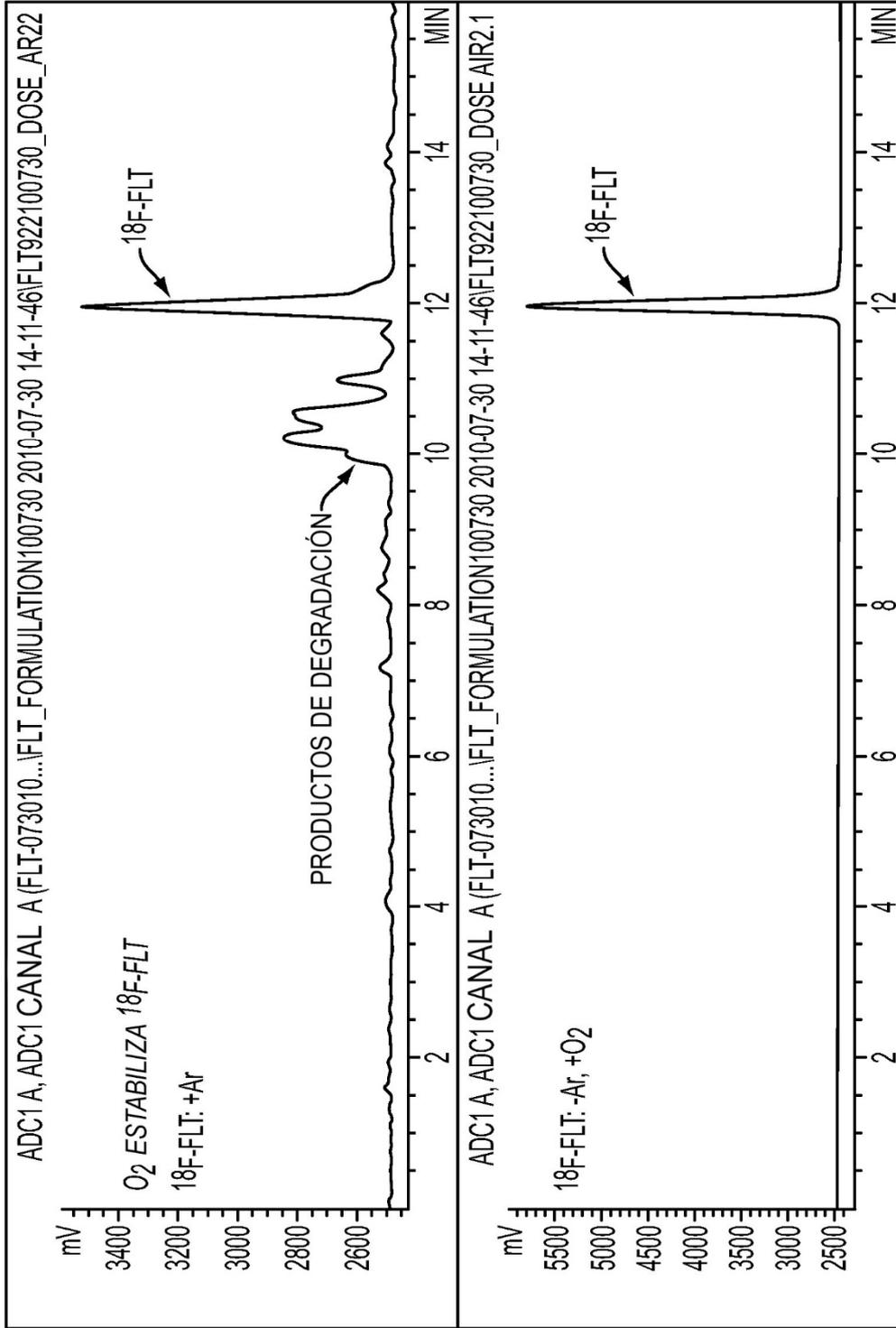


FIG. 1

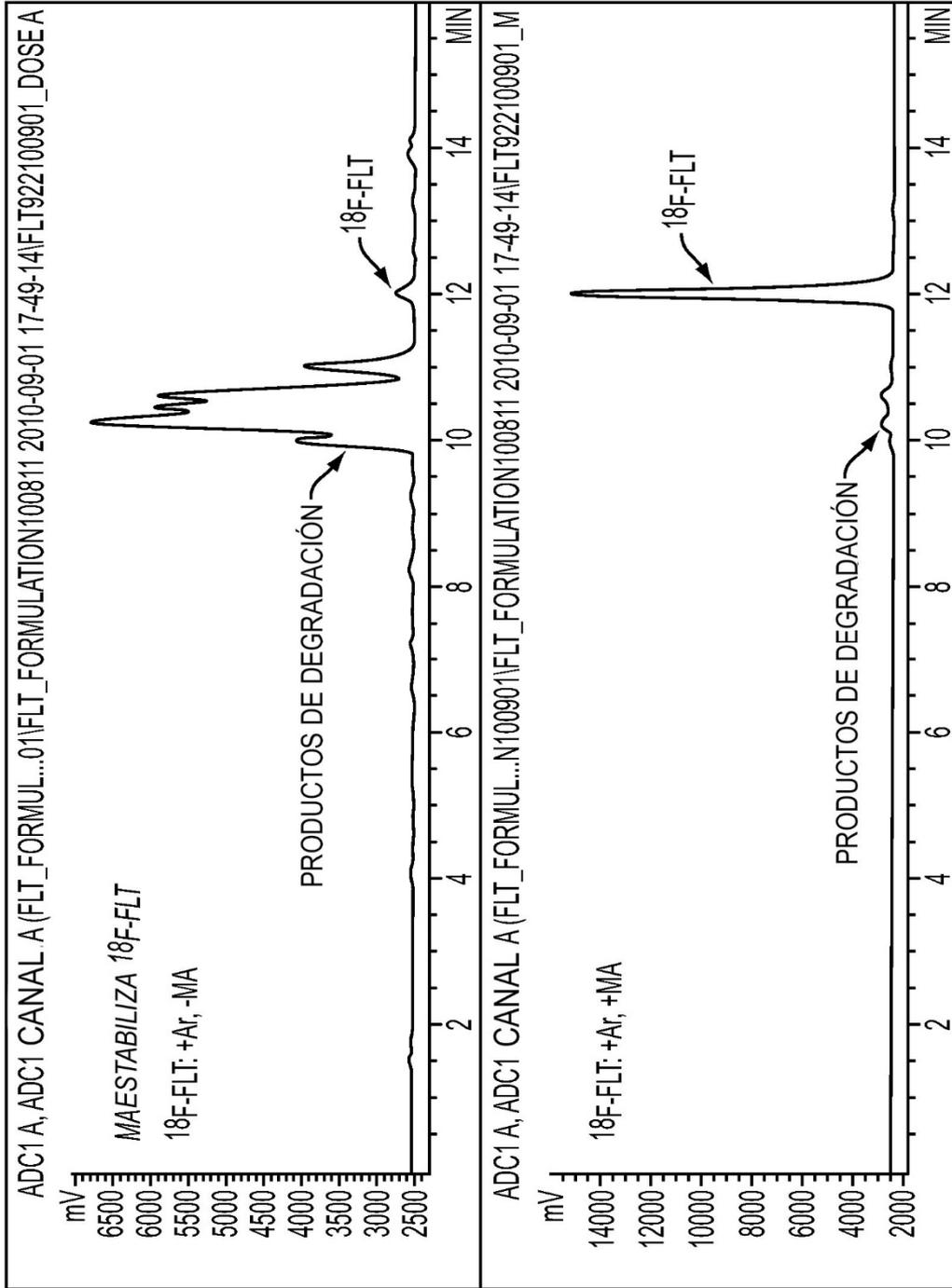


FIG. 2

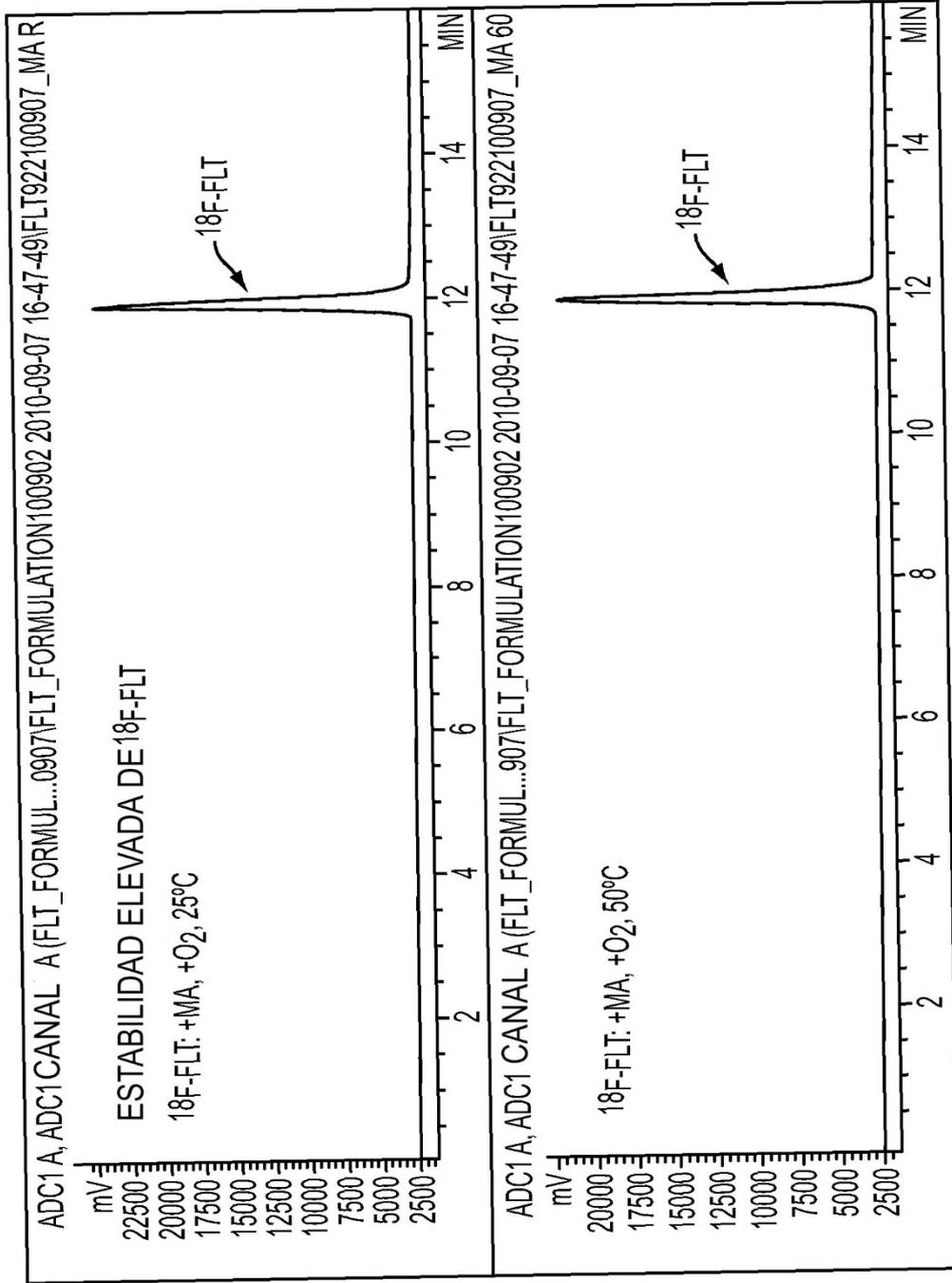


FIG. 3

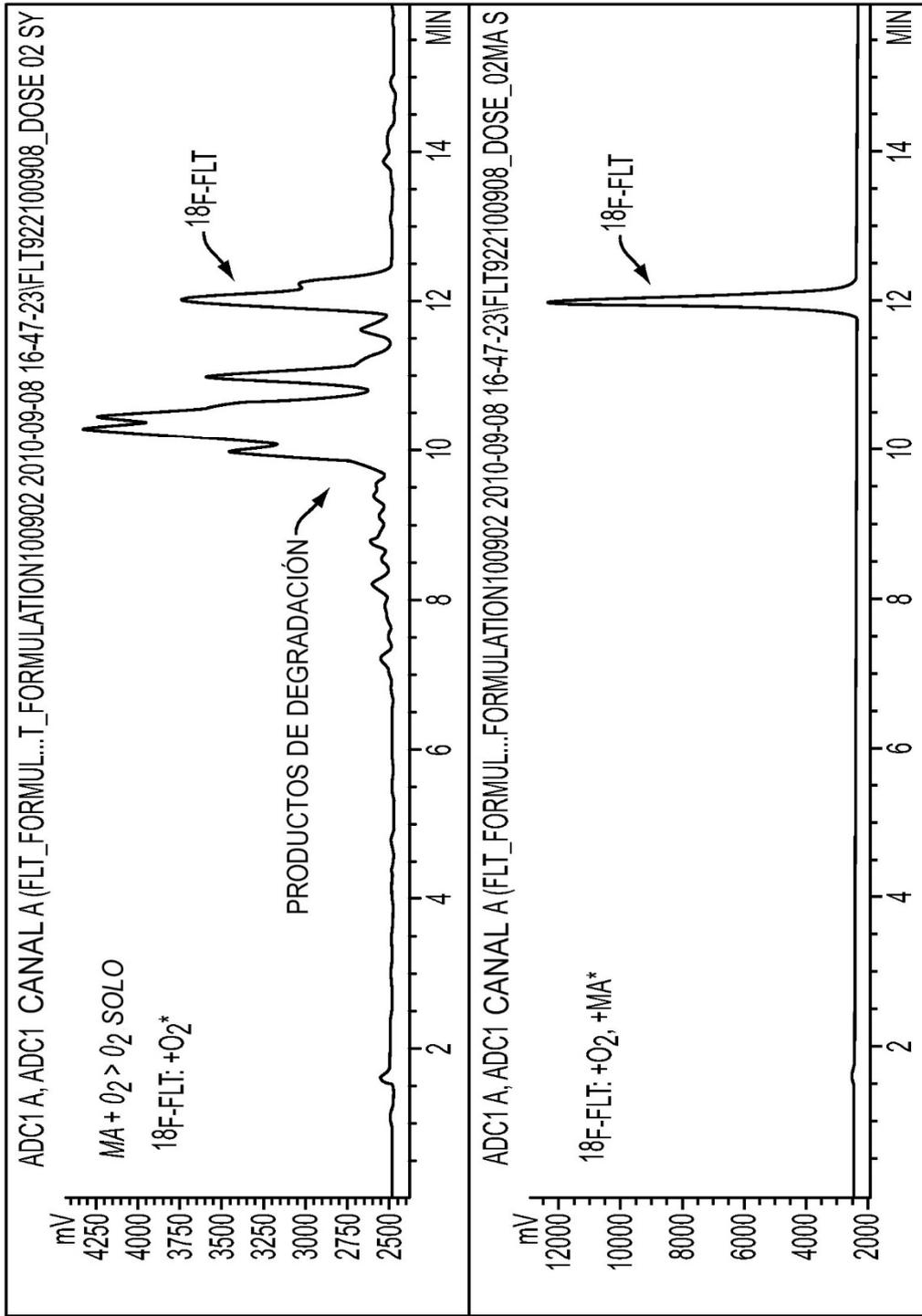


FIG. 4

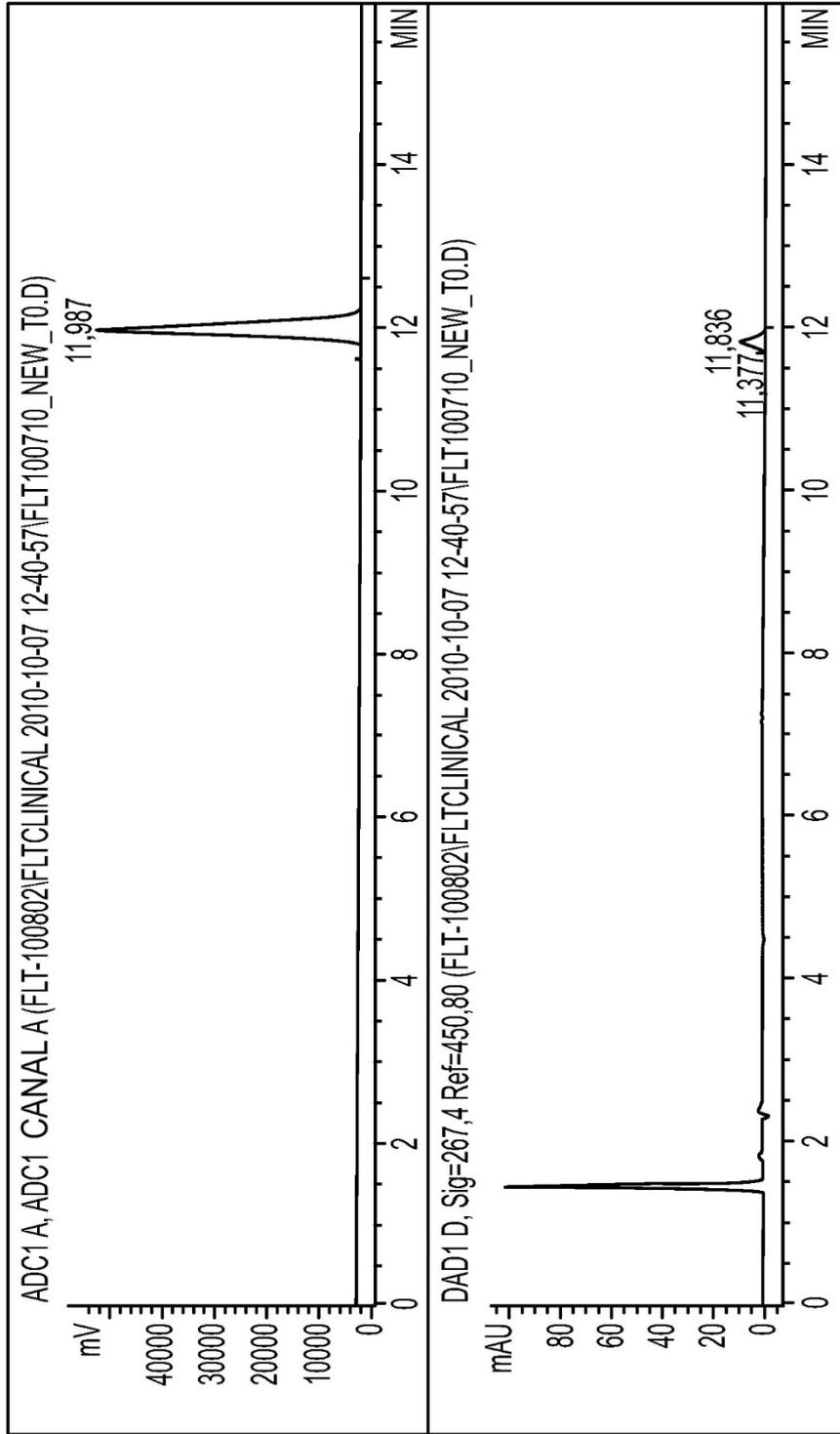


FIG. 5

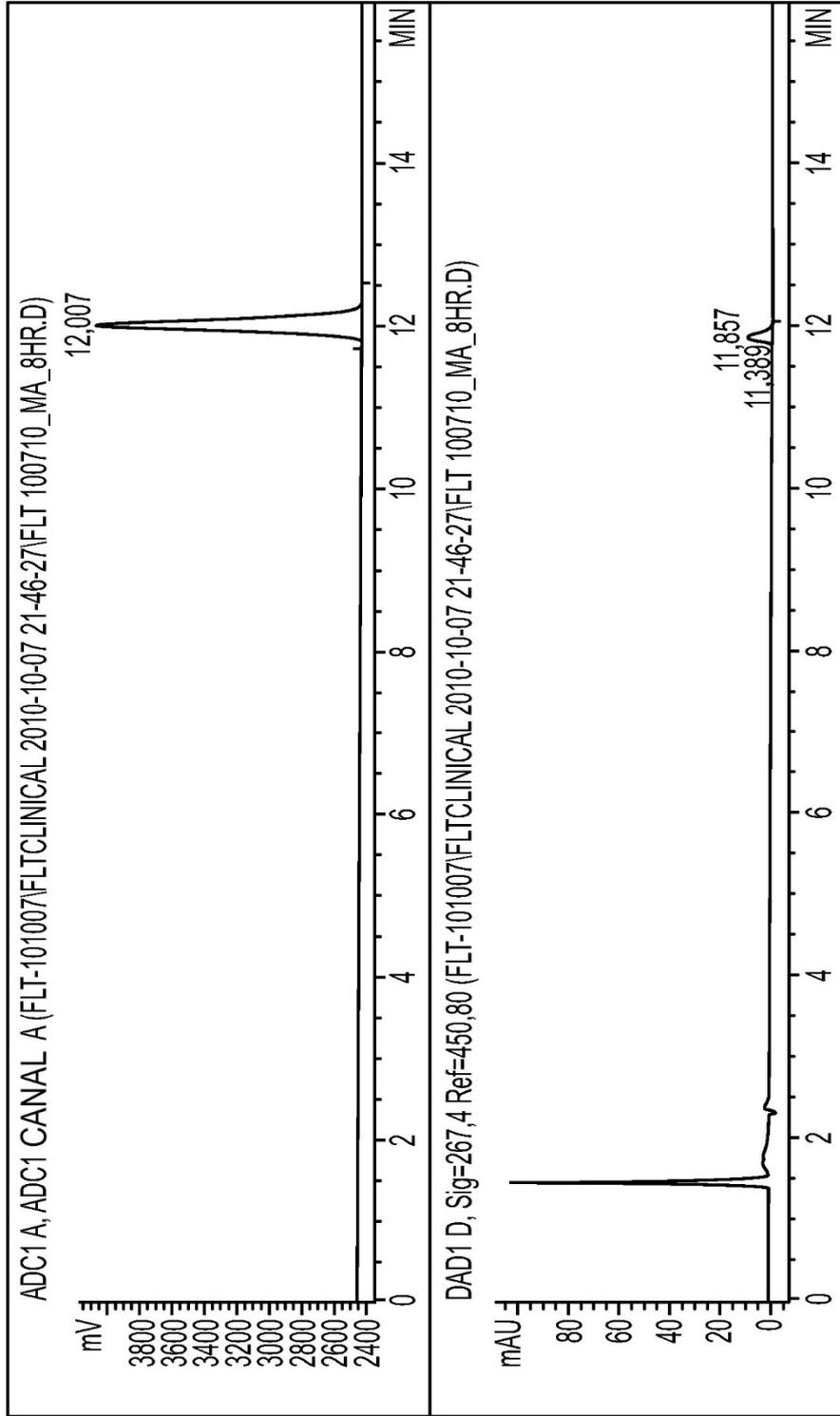


FIG. 6