

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 581**

51 Int. Cl.:

C07B 59/00 (2006.01)
C07C 251/24 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
C07F 5/00 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
A61K 51/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C01G 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2016 PCT/GB2016/050637**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2016 WO16142702**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2016 E 16712997 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3268337**

54 Título: **Procedimientos y kits para preparar complejos de radionúclidos**

30 Prioridad:

10.03.2015 GB 201504064

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

18.11.2020

73 Titular/es:

**THERAGNOSTICS LIMITED (100.0%)
c/o Ignition Law, Moray House, First Floor, 23-31
Great Titchfield Street
London W1W 7PA, GB**

72 Inventor/es:

**BLOWER, PHILIP y
MULLEN, GREGORY**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 794 581 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

Procedimientos y kits para preparar complejos de radionúclidos

La presente invención se refiere a los procedimientos de preparación de complejos de galio radiactivo para su uso en terapia o diagnóstico, por ejemplo en procedimientos de obtención de imágenes moleculares, a kits para su uso en estos procedimientos y a nuevas composiciones utilizadas en ellos.

Antecedentes de la invención

La obtención de imágenes moleculares es una técnica bien conocida y útil para el diagnóstico *in vivo*. Puede utilizarse en una amplia variedad de procedimientos, entre ellos el mapeado tridimensional de los procesos moleculares, como la expresión de genes, el flujo sanguíneo, los cambios fisiológicos (pH, etc.), las respuestas inmunitarias y el tráfico de células. Puede utilizarse para detectar y diagnosticar enfermedades, seleccionar tratamientos óptimos y vigilar los efectos de los tratamientos para obtener una lectura temprana de la eficacia.

En principio, se pueden utilizar varias tecnologías distintas para la obtención de imágenes moleculares, entre ellas la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía por emisión de fotones simples (SPET), obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI) óptica (O1), la tomografía computarizada de rayos X (CT) y obtención de imágenes por luminiscencia de Cerenkov (CLI). Están surgiendo combinaciones de estas modalidades para proporcionar mejores aplicaciones clínicas, por ejemplo, PET/TC y SPET/TC ("obtención multimodal de imágenes").

La obtención de imágenes por radionúclidos con PET y SPET tienen la ventaja de una sensibilidad extremadamente alta y de que se administran pequeñas cantidades de agentes de contraste (p.ej. picomolar *in vivo*), que no perturban los procesos moleculares *in vivo*. Además, los principios de orientación para la obtención de imágenes por radionúclidos pueden aplicarse también en la administración selectiva del tratamiento con radionúclidos. Por lo general, el isótopo que se utiliza como radionúclido en la obtención de imágenes o el tratamiento molecular se incorpora a una molécula para producir un radiomarcador que sea aceptable desde el punto de vista farmacéutico para el sujeto.

La mayoría de los radiomarcadores tienen una semivida relativamente corta y, por lo tanto, deben producirse *in situ*, por ejemplo, en la sección de radiofarmacia del hospital correspondiente, en condiciones estériles. Algunos hospitales tienen dificultades con esto si no tienen laboratorios especializados en radioquímica y, por lo tanto, su capacidad para ofrecer tratamientos como la PET puede estar restringida.

Puede ser difícil preparar radiomarcadores con restos funcionales sensibles. Por ejemplo, la incorporación de radioisótopos en el radiomarcador puede implicar temperaturas elevadas que perturbarían la estructura de la proteína y añadirían una complejidad indeseable al proceso de etiquetado. Tal vez sea conveniente incluir en las sondas restos funcionales sensibles, por lo que es necesario proporcionar radiomarcadores que puedan prepararse utilizando condiciones suaves. Además, es conveniente que los procesos de etiquetado en el punto de utilización sean lo más sencillos posible, con el mínimo número de manipulaciones de materiales radiactivos, una necesidad mínima de equipo costoso para realizar las manipulaciones y el tiempo de preparación más breve posible. Como resultado, se han producido conjugados de obtención de imágenes con una mayor funcionalidad y mejores propiedades de imágenes moleculares.

El ácido 1,4,7, 10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético (DOTA) es un quelante común del galio-68 (y otros radioisótopos metálicos como Ga-67, In-111, Cu-64, Lu-177, Y-90) utilizado en imágenes moleculares y en la terapia de radionúclidos dirigidos. Sin embargo, el DOTA tiene un largo tiempo de radiomarcado de unos 30 a 60 minutos (en relación con la semivida del ^{68}Ga ~ 68 minutos), lo que reduce la vida útil del trazador. Además, la quelación del galio por derivados del DOTA suele requerir una temperatura de etiquetado elevada, de unos 95°C, y un pH ácido, lo que puede ser perjudicial para cualquier agente biológico de direccionamiento asociado al biotrazador y añade complejidad al proceso. El documento WO2013/024013 describe los procedimientos para quelar el Ga-68 con DOTA.

El documento WO2012/063028 describe una gama de moléculas bifuncionales que son capaces de quelar rápidamente los radionúclidos a temperatura ambiente, conservando la estabilidad hacia la disociación en el medio biológico. Además de la porción quelante del metal, las moléculas bifuncionales tienen una porción reactiva para acoplar la molécula bifuncional a una fracción funcional, como un grupo de direccionamiento que puede dirigirse, por ejemplo, a células, tejidos o moléculas biológicas del cuerpo. Se quelan a pH neutro. También se describen kits que comprenden estas moléculas bifuncionales y los radionúclidos.

Sin embargo, surge un problema residual en relación con los propios radionúclidos. Estos se obtienen generalmente por elución de los generadores. Muchos de estos isótopos, como el ^{68}Ga sólo eluirán a un pH bajo, por ejemplo a un pH inferior a 2, como aproximadamente 1. En la actualidad, requieren complejos procedimientos de pretratamiento para elevar el pH antes o después de la adición al quelante para producir un radiomarcador. En particular, el galio es propenso a precipitarse fuera de la solución a un pH entre neutro y alto, por lo que requiere una manipulación particular. Típicamente, un eluato de un generador de ^{68}Ga , por ejemplo, se somete primero a un paso de purificación mediante el paso por un cartucho de intercambio catiónico antes de que pueda entrar en contacto con el quelante. En muchos casos, el procedimiento de etiquetado también es complejo. Por ejemplo, puede ser necesario añadir tampón y ácido

con el compuesto quelante y luego calentar la mezcla a temperaturas relativamente altas, por ejemplo de 100°C, para lograr el etiquetado. Luego puede ser necesario que el producto pase por otros cartuchos de purificación, como un cartucho SEP-Pak C-18, antes de diluirse en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) y pasar por un filtro estéril. Todo esto requiere un aparato complejo y dedicado y el tiempo que lleva erosiona la vida útil del radionúclido.

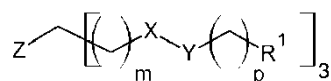
5 El documento WO2012/063028 describe que el eluato de ⁶⁸Ga debe ser acidificado aún más, y pasado por una columna de intercambio de aniones para concentrarlo, antes de ser tamponado y añadido a la molécula bifuncional para formar el radiomarcador. Esos procedimientos requieren personal especializado y un equipo complejo que no siempre está disponible. Deben llevarse a cabo en un entorno estrictamente estéril. Además, el radiomarcado de ⁶⁷Ga se llevó a cabo haciendo reaccionar primero el citrato de ⁶⁷Ga (que tiene un pH ácido), con el complejo quelante
10 seguido de un paso de tamponado posterior, que también implica dos pasos.

Los llamados "kits de frío" han sido producidos previamente para ser usados con radiomarcadores de tecnecio. Son relativamente sencillos de usar y no requieren una manipulación significativa del radionúclido. Sin embargo, a diferencia del ⁶⁸Ga, el tecnecio se obtiene directamente de un generador a un pH cercano al neutro, típicamente del orden de 4 a 8, y normalmente alrededor de 7.

15 Los solicitantes han desarrollado un procedimiento en el que ciertos tipos de grupos de quelantes de radionúclidos que pueden adscribirse opcionalmente a los grupos de direccionamiento, pueden formularse de manera que puedan utilizarse directamente con soluciones de galio como eluatos de radionúclidos, en particular los de pH bajo o pH neutro. Como resultado, las composiciones pueden utilizarse para proporcionar "kits" robustos, versátiles y fáciles de usar que pueden emplearse en situaciones clínicas como en los hospitales.

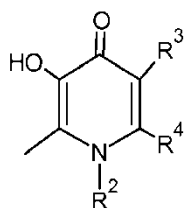
20 **Sumario de la invención**

Según un primer aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un complejo que comprende un radioisótopo de galio para su uso en radioterapia o en un procedimiento de obtención de imágenes médicas, dicho procedimiento comprende la adición de una solución de radioisótopo de galio obtenida directamente de un generador de galio a una composición que comprende un tampón aceptable desde el punto de vista farmacéutico y opcionalmente
25 también un reactivo básico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en cantidades suficientes para aumentar el pH a un nivel en el intervalo de 3 a 8, en el que la composición comprende además un quelante que es capaz de quelar el galio radiactivo dentro de dicho intervalo de pH y a temperatura moderada, estando dicho quelante opcionalmente ligado a un agente biológico de direccionamiento, en el que dicho quelante se selecciona de deferoxamina B (DFO), ácido bis(2-hidroxibencil)etilendiaminodiacético (HBED), macrociclo del 1,4,7-triaciclononano sustituido con grupos fosfónicos en las aminas (NOTP), o un compuesto de fórmula (I)
30

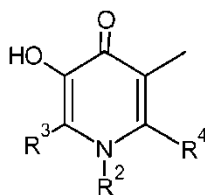


(I)

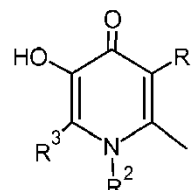
o una sal del mismo; en la que uno de X e Y es C=O y el otro es NR; en la que cada m y p son seleccionados independientemente de 0 a 6; en la que R¹ es un grupo quelante capaz de quelar un radionúclido y es seleccionado de:



(i)



(ii)



(iii)

35 en las que R, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido;

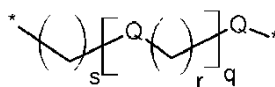
y donde Z es hidrógeno o un grupo de fórmula -B'-H, -B'-A, o un grupo -B'-A*-T, donde

T es un grupo de direccionamiento capaz de unirse a una diana de interés en un sujeto;

40 A es un grupo reactivo que permite el acoplamiento al grupo T,

A* es un grupo reactivo A que ha reaccionado;

B' es un grupo de enlace para enlazar el grupo quelante con un grupo reactivo A, y está representado por la fórmula:



(iv)

5 en la que cada Q se selecciona independientemente de un grupo que consiste en -NR⁵-, -C(O)NR⁵-, -C(O)O-, -NR⁵C(O)NR⁵-, -NR⁵C(S)NR⁵- y -O-, cada R⁵ es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido, cada q y s se seleccionan independientemente de 0 a 6 y cada r se selecciona independientemente de 1 a 6.

10 Los solicitantes han comprobado que el radiomarcado de galio eficaz puede lograrse directamente por contacto con soluciones de galio, en particular soluciones ácidas, que incluyen eluatos altamente ácidos que se obtienen de los generadores de radionúclidos de ⁶⁸Ga que suelen tener un pH inferior a 2, por ejemplo, un pH de 1. No se produce ninguna precipitación indebida de galio. En consecuencia, los procedimientos de etiquetado del galio pueden simplificarse evitando etapas adicionales como la purificación o las etapas de concentración mediante columnas o membranas de intercambio iónico, por ejemplo. En una realización particular, cuando la solución de radioisótopos de galio es una solución de ⁶⁸Ga de un generador, no será necesario someterla a un paso de concentración inicial y no será necesario pasar la solución a través de un medio de intercambio de iones.

15 Entre los generadores de galio-68 adecuados que pueden utilizarse para suministrar la solución de radioisótopos de galio se encuentran GalliaPharm 9 de Eckert & Ziegler, IRE-Elite Galli Eo™ y Parsisotope GalluGEN.

20 El procedimiento también es aplicable a las soluciones de sales de ⁶⁷Ga, como el citrato de galio, que pueden producirse a partir de un ciclotrón. El producto radiomarcado resultante puede ser de una pureza suficientemente elevada para que pueda utilizarse directamente en procedimientos médicos como la radioterapia o la obtención de imágenes moleculares. En este caso, el producto del ciclotrón es "una solución de radioisótopos de galio obtenida directamente de un generador de galio", tal como lo exige el procedimiento de la invención.

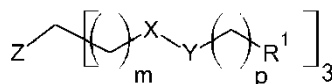
25 La solución ácida, como el eluato, se añade a una composición que comprende tanto el tampón y el quelante farmacéuticamente aceptables como un reactivo básico farmacéuticamente aceptable, si es necesario o conveniente. Tal como se utiliza en este documento, el término "reactivo básico" se refiere a un compuesto que producirá un efecto neutralizante al entrar en contacto con un material ácido.

30 Por lo tanto, el quelante está presente en la composición que comprende el tampón farmacéuticamente aceptable y el reactivo básico farmacéuticamente aceptable como una "premezcla". Esto proporciona un eficiente procedimiento de "un solo paso", en el que la solución ácida de galio se añade directamente a la composición de la premezcla para que la quelación y la neutralización se produzcan simultáneamente.

35 El quelante del radionucleido es eficaz a temperaturas moderadas, por ejemplo de 10 a 30°C, y adecuadamente a temperatura ambiente, y a pH moderados, por ejemplo de 3 a 8, y a bajas concentraciones (por ejemplo de 1 a 10 μm) y alcanzando un rendimiento aceptable en poco tiempo (por ejemplo de 1 a 5 minutos). En este caso, los rendimientos aceptables del complejo serían al menos el 60%, por ejemplo, al menos el 70%, 80%, 90% o 95% del radiomarcador administrado.

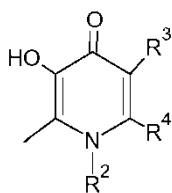
La quelación puede lograrse a temperaturas moderadas y, en particular, a temperatura ambiente, de modo que se puedan evitar pasos o etapas de calentamiento, simplificando así el procedimiento y asegurando que la radiactividad del galio se mantenga a un buen nivel. En la técnica se conocen quelantes versátiles de este tipo, que son eficaces tanto en pH neutros como en pH bajos.

40 En particular, el quelante del radionúclido se selecciona de deferoxamina B (DFO), ácido bis(2-hidroxibencil)etilendiaminodiacético (HBED), macrociclo del 1,4,7-triaciclononano sustituido por grupos fosfónicos en las aminas (NOTP), o un compuesto de fórmula (I)

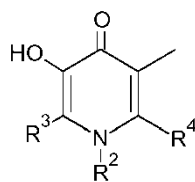


(I)

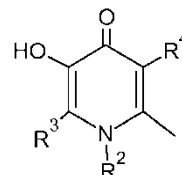
45 o una sal del mismo; en la que uno de X e Y es C=O y el otro es NR; en la que cada m y p son seleccionados independientemente de 0 a 6; donde R¹ es un grupo quelante capaz de quelar un radionúclido y es seleccionado de:



(i)



(ii)



(iii)

en las que R, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido;

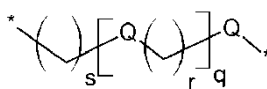
y donde Z es hidrógeno o un grupo de fórmula -B'-H, -B'-A, o un grupo -B'-A*-T, donde

5 T es un grupo de direccionamiento capaz de unirse a una diana de interés en un sujeto;

A es un grupo reactivo que permite el acoplamiento al grupo T,

A* es un grupo reactivo A que ha reaccionado;

B' es un grupo de enlace para enlazar el grupo quelante con un grupo reactivo A, y está representado por la fórmula:



(iv)

10

en la que cada Q se selecciona independientemente de un grupo que consiste en -NR⁵-, -C(O)NR⁵-, -C(O)O-, -NR⁵C(O)NR⁵-, -NR⁵C(S)NR⁵- y -O-,

cada R⁵ es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido, cada q y s se seleccionan independientemente de 0 a 6 y cada r se selecciona independientemente de 1 a 6.

15 Los quelantes de fórmula (I) son capaces de quelar radionúclidos como los radionúclidos de galio a un pH en el intervalo de 3 a 8 con una eficiencia muy alta y a temperatura moderada en un corto tiempo a baja concentración. Los quelantes de este tipo general proporcionan un avance útil sobre muchos de los quelantes anteriormente conocidos, que sólo funcionaban a un pH bajo y, por lo tanto, daban lugar a composiciones que no se adaptaban bien a la aplicación farmacéutica. Al combinar un quelante de este tipo con una sal alcalina neutralizante y un tampón *ab initio*,
 20 en particular en una única composición unitaria, los solicitantes han comprobado que la composición puede utilizarse directamente con soluciones de galio que tienen una gama de pH ácidos, como una solución de una sal ⁶⁷Ga por ejemplo el citrato de ⁶⁷Ga, que se obtiene de un ciclotrón, así como un eluato de un generador de radionúclidos ⁶⁸Ga incluso cuando éste tiene un pH bajo, por ejemplo de 2 o menos, sin que sea necesario realizar complejas etapas de preparación o purificación. Esto simplifica el proceso de producción y permite la posibilidad de formar "kits en frío" para su uso con radionúclidos específicamente de galio con una mínima manipulación.
 25

En una realización particular, los reactivos utilizados en el procedimiento (quelante, tampón y reactivo básico) están en forma sólida, en particular en forma liofilizada o criodesecada. Esto les permite formar una mezcla estable que puede ser almacenada o transportada lista para su uso para generar radiomarcadores *in situ*. En una realización, el tampón y los componentes básicos están contenidos en un recipiente o vial, al que se puede añadir un eluato de un generador de radionúclidos de galio. El contenido de este vial puede entonces añadirse simplemente a un segundo vial o recipiente que contiene el quelante sólido. En otra realización particular, todos los reactivos se combinan en una única composición unitaria. De forma adecuada, la composición unitaria se divide en unidades que contienen suficiente quelante para una sola operación de obtención de imágenes. En este caso, el generador puede ser eluido directamente en el recipiente, como el vial que contiene la composición unitaria.
 30

35 La cantidad de tampón farmacéuticamente aceptable y, cuando sea necesario, cualquier reactivo básico, que se utilice en el procedimiento debe ser adecuada para elevar y mantener el pH de la mezcla formada al añadir la solución ácida de galio, como el eluato de un generador de radionúclidos de ⁶⁸Ga a un nivel farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en el intervalo de 3-8, por ejemplo, de 4-7 como de 5,5-7 y, en particular, de 6,5-7,5 o un pH de 6,0 a 7,0 en la reconstitución, así como el mantenimiento de un nivel en el que el quelante sea eficaz para quelar un radionúclido de galio. Los solicitantes han encontrado que, en estas circunstancias, la actividad del quelante no se reduce significativamente por la exposición directa a bajos pH. Además, no se produce una precipitación indeseada de galio como resultado de la exposición a un pH alto, que es un problema que se ha encontrado anteriormente en relación con la manipulación de soluciones específicas de galio. Las composiciones en este intervalo de pH pueden administrarse a los pacientes directamente sin el dolor indebido causado por la alta acidez.
 40

La cantidad de quelante utilizada en el procedimiento y tan presente en la composición variará dependiendo de factores como la naturaleza precisa del quelante, la naturaleza del radionúclido que se quelará, así como la naturaleza de la terapia o el proceso de obtención de imágenes que se esté llevando a cabo. Sin embargo, típicamente, la cantidad de quelante requerida en una composición para llevar a cabo un único tratamiento terapéutico o un procedimiento de obtención de imágenes está en el intervalo de 0,1-10 μmol . En una composición líquida, por ejemplo, la producida para la liofilización para formar una composición sólida o después de la reconstitución para la administración, la concentración del quelante es adecuadamente superior a $5\mu\text{M}$, por ejemplo, de 10-100 μM .

Los tampones farmacéuticamente aceptables incluyen tampones inorgánicos y orgánicos. Entre los ejemplos de tampones inorgánicos figuran los tampones fosfatados, como fosfato de sodio, fosfato dibásico de sodio, fosfato de potasio y fosfato de amonio; los tampones de bicarbonato o carbonato; los tampones de succinato, como el hexahidrato de succinato disódico; los tampones de borato, como el borato de sodio; los tampones de cacodilato; los tampones de citrato, como el citrato de sodio o el citrato de potasio; los tampones de cloruro de sodio, de cloruro de zinc o de zwitterión. Entre los ejemplos de tampones orgánicos figuran los tampones de tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), como el Tris HCl, el Tris EDTA, el Acetato de Tris, el fosfato de Tris o la glicina de Tris, el ácido morfolino propanosulfónico (MOPS), y N-(2-hidroxiethyl) piperazina-N'(ácido 2-etanosulfónico) (HEPES), dextrosa, lactosa, ácido tartárico, tampones de arginina o acetato, como el amonio, el sodio o el acetato de potasio. En una realización particular, el tampón no es un tampón de acetato, ni tampoco un tampón de acetato de sodio.

De forma adecuada el tampón es un tampón de fosfato, como el fosfato de sodio. El tampón puede comprender una o más sales de fosfato y, en particular, una sal de fosfato de sodio monobásica y dibásica. Por ejemplo, un tampón adecuado comprende un fosfato de sodio monobásico anhidro y un fosfato de sodio dibásico heptahidratado en una proporción de aproximadamente 1,5:1 a 2,5:1.

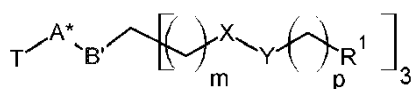
La cantidad total de tampón presente dependerá de factores tales como la naturaleza particular del tampón y la naturaleza del complejo, así como el procedimiento particular de obtención de imágenes moleculares que se vaya a llevar a cabo. Típicamente, sin embargo, el tampón está presente en la composición seca en una cantidad de entre 5 y 95 por ciento en moles. Así, en una composición líquida, por ejemplo, una producida para la liofilización para formar una composición sólida o después de la reconstitución para la administración, la concentración del reactivo tampón está adecuadamente en el intervalo de 0,01 a 0,6M, por ejemplo de 0,1 a 0,5M, por ejemplo a unos 0,2M (20mM).

En algunas realizaciones, puede que no sea necesario incluir un reactivo básico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en particular cuando el tampón es un tampón particularmente "fuerte" como el acetato de amonio. Sin embargo, en una realización particular, un reactivo básico farmacéuticamente aceptable se agrega al tampón para facilitar la neutralización del eluato. Los reactivos básicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales alcalinas como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos u óxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, como sodio, potasio, calcio o magnesio, o sales de amonio o reactivos orgánicos básicos. Por ejemplo, pueden seleccionarse reactivos adecuados a partir de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, óxido de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicatos de aluminio y magnesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, trietanolamina o cualquier combinación de ellos. En particular, el reactivo básico farmacéuticamente aceptable es una sal de metal alcalino, como un hidróxido de metal alcalino, en particular hidróxido de sodio o potasio. En una realización alternativa, el reactivo básico es el bicarbonato de sodio.

La cantidad de reactivo básico aceptable desde el punto de vista farmacéutico presente en la composición variará en función de factores tales como la naturaleza precisa del reactivo, el uso previsto del kit y, por consiguiente, el pH del eluato del generador de radionúclidos concreto que se vaya a utilizar con él. Sin embargo, normalmente la cantidad de tal reactivo en una composición para su uso en una sola terapia o en una operación de obtención de imágenes es de 0,5-0,75 mmol. Así, en una composición líquida, por ejemplo, una producida para la liofilización para formar una composición sólida o después de la reconstitución para la administración, la concentración del reactivo básico está adecuadamente en el intervalo de 0,01 a 0,6M, por ejemplo de 0,1 a 0,15M.

En una realización particular, el quelante de fórmula (I) es, o tiene la capacidad de enlazarse a una fracción T de direccionamiento como se define anteriormente.

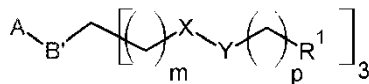
Los complejos utilizados en las composiciones de la invención comprenderán adecuadamente un agente de direccionamiento biológico que se une al quelante, en particular de manera covalente como se describe más arriba, cuando el compuesto de fórmula (I) incluya un grupo "T", pero por lo demás, un agente de direccionamiento biológico puede asociarse con el compuesto de fórmula (I) por otros medios, por ejemplo mediante conjugación. En particular, el agente biológico de direccionamiento está unido covalentemente al quelante y el quelante es un compuesto de fórmula (II) donde Z es un grupo -B'-A*-T:



(II)

o una sal del mismo; en la que T, A*, B', X, Y, R¹, m y p son como se han definido anteriormente.

En otra realización, el quelante es un compuesto que es capaz de reaccionar con un grupo de direccionamiento, y por lo tanto es un compuesto de fórmula (III)



(III)

5 o una sal del mismo; en la que T, A, B', X, Y, R¹, m y p son como se han definido anteriormente.

En el documento WO2012/063028 se describen ejemplos particularmente preferidos de compuestos de fórmula (I).

En una realización particular, R¹ es un grupo de subfórmulas (i) o (ii) como se describe más arriba, como un grupo de subfórmulas (i).

10 Adecuadamente R³ y R⁴ se seleccionan a partir de hidrógeno o de grupos inferiores de alquilo C₁₋₄ como metilo. En una realización particular, R³ es hidrógeno. En otra realización particular, R⁴ es metilo.

En una realización particular, cada X, Y, m, p, Q, s, r y q son similares.

En una realización particular, X es C(O) e Y es NR. Adecuadamente R es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y en particular es hidrógeno.

En una realización particular, p es 1. En otra realización particular, m es 2.

15 En una realización particular, q es 0.

Adecuadamente, dentro del grupo B, Q es un grupo -C(O)NR⁵. En particular, R⁵ se selecciona a partir del hidrógeno y del grupo alquilo C₁₋₄, como hidrógeno.

20 Los grupos capaces de dirigir las moléculas a diferentes dianas de interés en el sistema biológico en cuestión serán los grupos que sean adecuados para las fracciones biológicas T de direccionamiento de fórmula (I) para su uso en las composiciones de la invención. Por lo tanto, en general, éstos formarán un "par de unión específica" con la diana de interés, de manera que la fracción T de direccionamiento y la diana de interés tendrán una especificidad particular entre sí y que en condiciones normales se unen entre sí en lugar de unirse a otras moléculas. Los ejemplos de pares de unión específicos son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, receptores y ligandos, enzimas y sustratos, e inmunoglobulinas como anticuerpos y antígenos. Así pues, las fracciones T de direccionamiento pueden ser péptidos, proteínas u otras moléculas biológicas, como aptámeros, o ligandos de moléculas pequeñas, que se unen a dianas moleculares específicas *in vivo*. Entre las clases de dianas de interés figuran los ligandos o receptores o transportadores expresados en células o tejidos enfermos, el antígeno de superficie celular asociado a estados de enfermedad, o los marcadores tumorales, por ejemplo, marcadores específicos de cáncer o marcadores específicos de tejidos.

30 En una realización particular, la fracción T de direccionamiento es un ligando que se dirige a un marcador específico del cáncer como el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA). Tales ligandos incluyen el DKFZ-PSMA-11 (Eder M. y otros, *Bioconjugate Chem.* 2012, 688).

35 Alternativamente, la fracción T de direccionamiento puede comprender un anticuerpo como un anticuerpo anti-CD33, o un fragmento de unión del mismo, para obtener imágenes de las células cancerosas que expresan CD33, como células de linaje mielomonocítico y células leucémicas, (véase Emberson et al., *J. Immunol. Methods.* 305 (2): 135-51, 2005) o anticuerpos capaces de unirse al antígeno carcinoembrionario de la glicoproteína (CEA), ya que los miembros de esta familia de glicoproteínas se expresan en células de cáncer colorrectal, células de cáncer gástrico, células de cáncer pancreático, células de cáncer de pulmón, células de cáncer medular de tiroides y células de cáncer de mama, así como anticuerpos anti-PSMA y fragmentos de unión de los mismos. Otros anticuerpos adecuados pueden mostrar afinidad con las moléculas de adhesión celular. Estos incluyen el anticuerpo monoclonal, SER 4, que se une a la molécula de adhesión de macrófagos, sialoadhesina. La sialoadhesina se encuentra en la superficie de los macrófagos y, por ejemplo, en grandes cantidades en los macrófagos del bazo, hígado, ganglios linfáticos, médula ósea, colon y pulmones.

40 Otro ejemplo de los grupos T adecuados son los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), como el TIMP-2, que permiten la obtención de imágenes de la expresión de la metaloproteinasa de la matriz, ya que la expresión de las metaloproteinasas ha estado implicada en los procesos metastásicos, (véase Giersing et al., *Bioconjug Chem.* 12(6): 964-71, 2001). En otra realización más, la fracción T de direccionamiento puede ser un polipéptido como el receptor de complemento 2 (CR2). Otro ejemplo más puede aprovechar la afinidad o la secuencia peptídica arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) para la integrina [alfa][nu][beta]3 expresada en alto grado en el endotelio de los tejidos sometidos a angiogénesis, como se observa comúnmente en los tumores, la placa aterosclerótica y la reparación de

tejidos enfermos, como el miocardio infartado, enlazando un derivado peptídico de RGD al compuesto bifuncional por medio de un grupo reactivo A adecuado. Otros grupos T pueden comprender el octeótride peptídico o los análogos relacionados de la somatostatina que tienen afinidad con el receptor de la somatostatina expresado en gran medida en la superficie de las células cancerosas, por ejemplo en el carcinoide, el carcinoma medular de tiroides y otros tumores neuroendocrinos.

En otra realización, los grupos T de direccionamiento son polipéptidos capaces de unirse a la fosfatidilserina (PS) para que el complejo resultante pueda emplearse en estudios de apoptosis o de imágenes de la muerte celular. Entre los ejemplos de esos polipéptidos figuran Anexina V y el dominio C2 de una sinaptotagmina. Los polipéptidos que comprenden uno o más dominios C2 son bien conocidos en la técnica. Mientras que algunos polipéptidos sólo tienen un dominio C2, otros tienen dos o más dominios C2, y los dominios se describen generalmente adjuntando una letra (en orden alfabético) al final del nombre (por ejemplo, C2A, C2B, etc.). En el caso de una proteína que contiene un solo dominio C2, el dominio se denomina simplemente dominio C2. Ejemplos particulares incluyen el dominio C2A de la sinaptotagmina I de la rata o un dominio C2A de una sinaptotagmina de otra especie. Otros ejemplos de proteínas que contienen un dominio C2 son, entre otros, la sinaptotagmina 1-13, los miembros de la familia de las proteínas quinasas C de las serinas/treoninas quinasas, la fosfolipasa A2, la fosfolipasa 51, los cofactores de la cascada de coagulación, incluidos los factores V y VIII, y los miembros de la familia de las copinas. Las sinaptotagminas humanas incluyen la sinaptotagmina 1-7, 12 y 13.

Otras formas adecuadas de fragmentos T de direccionamiento son la bombesina, la gastrina o el péptido VCAM de direccionamiento.

Las fracciones T de direccionamiento se enlazan a una molécula quelante para formar el compuesto de fórmula (I) por medio de un grupo enlazador adecuado A*. La naturaleza del grupo enlazador A* dependerá de la naturaleza de la fracción T de direccionamiento y se determinará utilizando la química convencional.

Alternativamente, pueden comprender grupos quelantes de calcio como los derivados del bisfosfonato, que se dirigen a los huesos y en particular a los cánceres de huesos.

En una realización alternativa, el quelante puede no incluir un grupo de direccionamiento, sino que actúa simplemente como un quelante de metales, para la monitorización radioquímica general, como en la monitorización de la función renal.

Típicamente el grupo de enlace A* se forma a partir de un grupo reactivo A que, en una realización particular, es un grupo funcional reactivo de proteínas. El grupo reactivo de proteínas puede reaccionar con proteínas o proteínas modificadas o péptidos u otros vehículos derivados para este fin. Preferiblemente el grupo reactivo de proteínas A es o comprende un grupo maleimida, un grupo isotiocianato como un alquilo o aril isotiocianato, un aldehído, un éster, o un reactivo "clic" como un grupo alquino, azida, alqueno, hidracina, derivado de la hidracina, alcoxiamina, derivado de la alcoxiamina, aminoxi, tiol. Los grupos maleimida, isotiocianato, aldehído y éster reaccionan eficazmente con los residuos peptídicos que contienen tiol o amina (cisteína, lisina), por lo que se puede formar fácilmente un conjugado. Otros grupos funcionales bioortogonales pueden ser transformados en péptidos y proteínas con el fin de conjugarlos con grupos alquino, azida, alqueno, hidracina, aminoxia o tiol.

Tal como se utiliza aquí, el término 'alquilo' se refiere a grupos rectos o ramificados, que a menos que se especifique lo contrario, contienen de 1 a 10 y adecuadamente de 1 a 7 átomos de carbono. El término 'arilo' se refiere a los grupos aromáticos que comprenden, por ejemplo, grupos fenilo, opcionalmente unidos a grupos alquilo.

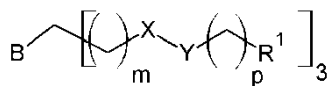
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse utilizando los procedimientos descritos en el documento WO2012/063028.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (II) anterior puede obtenerse, en términos generales, enlazando un grupo A a una fracción T de direccionamiento o a una molécula quelante, y luego se conecta a la otra. Así, por ejemplo, pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (III) supra, que se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (IV)



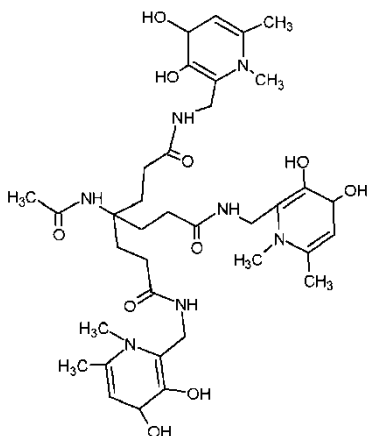
Donde T es como se define anteriormente. Las condiciones de reacción adecuadas dependerán de factores tales como la naturaleza precisa de los grupos A, T, etc. y serán determinables para un químico experto.

Los compuestos de fórmula (III) se producirán por sí mismos acoplado un compuesto de fórmula (V)



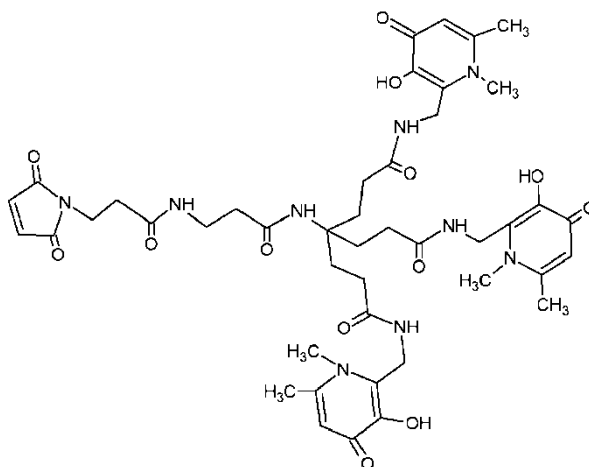
con un grupo reactivo como un grupo de maleimida, por ejemplo, como se muestra en el ejemplo 5 del documento WO2012/063028.

- 5 Un compuesto particular de fórmula (V) donde B es un grupo $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ se muestra en Zhou T et al. J. Med Chem. 2006, 49, 4171-4182 (véase el compuesto (1) en el esquema que figura a continuación). El compuesto es un derivado del quelante de tris(hidroxipiridinona CP256 (que también puede ser conocido como THP) que es de fórmula



CP256.

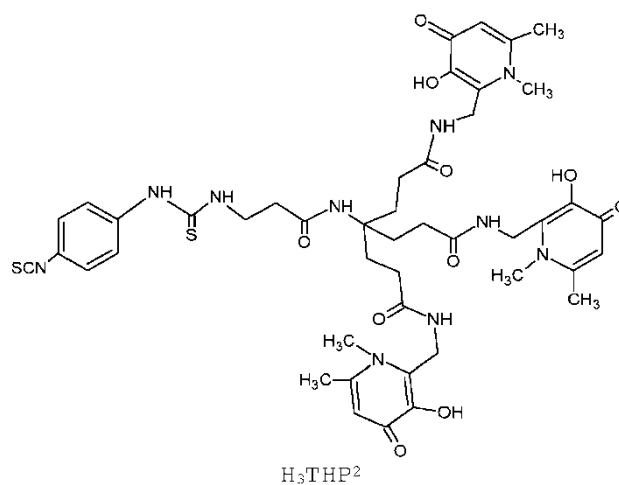
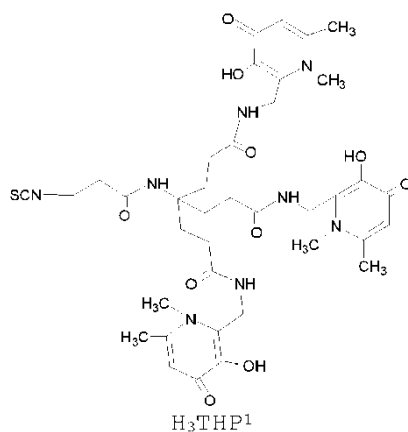
- 10 Esto puede derivarse como se describe en el documento WO2012/063028 para formar un compuesto de la fórmula (III) anterior donde A es un grupo de maleimida. Así pues, un compuesto particular de fórmula (III) es de la fórmula YM103 como sigue:



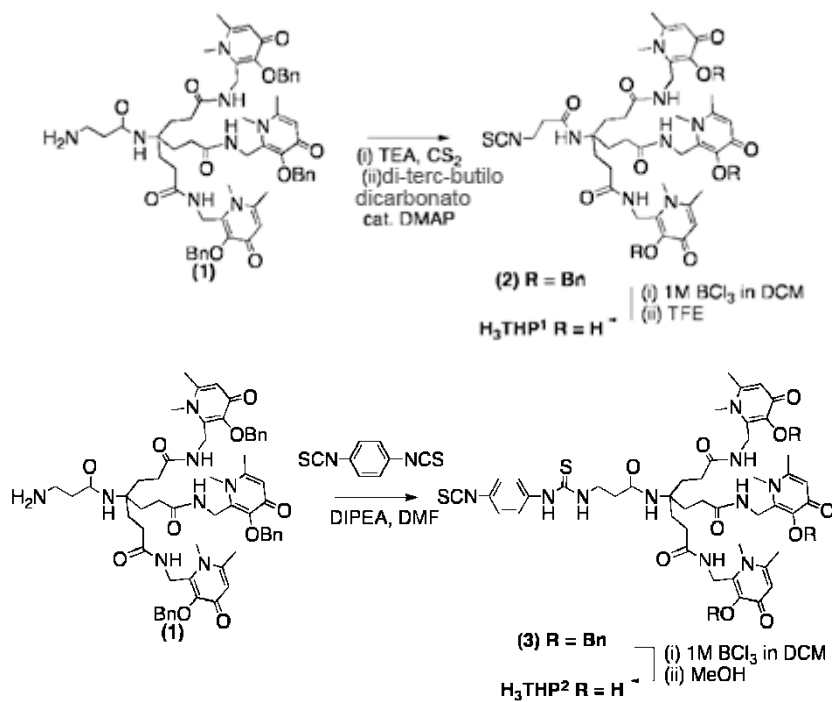
o una sal del mismo.

Un compuesto alternativo de fórmula III son los compuestos de fórmula (I), en la que A comprende un grupo isotiocianato, que es capaz de conjugarse con aminas primarias.

- 15 Entre los ejemplos de esos compuestos figuran los compuestos de fórmulas designadas H3THP1 y H3THP2 o sus sales.

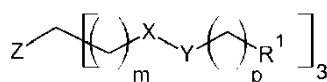


Estos compuestos pueden prepararse utilizando procedimientos análogos a los descritos en el documento WO2012/063028, por ejemplo, como se establece en los siguientes esquemas de reacción:



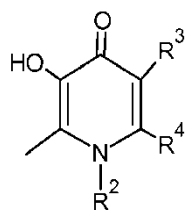
En el esquema anterior, el compuesto 1) descrito en Zhou y otros (supra.) se hace reaccionar con trietilamina y disulfuro de carbono en etanol, para obtener un ditiocarbamato intermedio precipitado al añadir agua (Munch y otros,

- 5 Tetrahedron Letters (2008), 49, 3117. El intermediario precipitado se vuelve a suspender en una solución de disulfuro de carbono/etanol y la adición de di-terc-butilo dicarbonato y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina dio lugar a la formación de (2). La subsiguiente eliminación de los grupos bencilo con BCl_3 en DCM, seguida de la adición de trifluoroetanol, da como resultado el H_3THP^1 , que se purifica utilizando una HPLC semipreparativa de fase inversa para obtener el producto como sal de trifluoroacetato.
- Para sintetizar el H_3THP^2 , se añade un exceso de diisotiocianato de p-fenileno y diisopropilietamina en DMF a una solución de (1), seguido de un aislamiento de (3) utilizando HPLC semipreparativa inversa. Al igual que en el caso del (2), los grupos bencilo de (3) se eliminan utilizando BCl_3 en DCM, seguido de la adición de metanol, lo que da como resultado una sal de cloruro del quelante bifuncional H_3THP^2 .
- 10 Las sales adecuadas son sales farmacéuticamente aceptables, como las sales de haluros y en particular cloruros. Se ha comprobado que tales compuestos dan lugar a un rápido radiomarcado (<5 minutos) con ^{68}Ga a temperatura ambiente y pH fisiológico. Tales pH pueden lograrse en las composiciones de la invención utilizando material directo del generador de ^{68}Ga .
- 15 Las composiciones de la invención pueden comprender otros excipientes o vehículos o cargas farmacéuticamente aceptables como se entendería en la técnica, así como reactivos tales como estabilizadores, agentes antimicrobianos, crioprotectores, antioxidantes, captadores de radicales libres, agentes solubilizantes, agentes tonificantes, surfactantes y modificadores de la temperatura de colapso, utilizados en la liofilización.
- Entre las cargas adecuadas para su utilización en las formulaciones figuran, por ejemplo, azúcares como manitol, lactosa, sacarosa, trehalosa, sorbitol, glucosa o rafinosa, o aminoácidos como arginina, glicina o histidina, así como polímeros como dextrano o polietilenglicol (PEG).
- 20 Los captadores de radicales libres adecuados son los que protegen contra la autorradiolisis, como el ácido ascórbico o el ácido genticico. La cantidad de captador de radicales libres que puede añadirse a la composición dependerá de factores como la naturaleza del captador utilizado y la naturaleza de la composición. En una realización típica, un kit puede contener entre 1 y 4% en peso de captador de radicales libres.
- 25 Los agentes tonificantes pueden seleccionarse, por ejemplo, a partir de cloruro de sodio, sacarosa, manitol o dextrosa.
- Los agentes antimicrobianos pueden seleccionarse a partir de alcohol bencílico, fenol, m-cresol, metil parabeno o etilparabeno.
- Los surfactantes pueden incluir polisorbato como el polisorbato 80.
- 30 Pueden seleccionarse modificadores de la temperatura de colapso, por ejemplo, de dextrano, hidroxietilalmidón, Ficoll o gelatina.
- En una realización particular, las composiciones no incluyen agentes que puedan inhibir metales distintos del galio, tal como se describe en la patente belga No.1021191, WO2016030103 o WO2016030104. Tales agentes son azúcares como monosacáridos, disacáridos o polisacáridos, así como sus derivados. Ejemplos particulares son glucosa, fructosa, β -ciclodextrina, manosa y fucoidan. Los solicitantes han comprobado que esos agentes no son necesarios en las composiciones de la invención.
- 35 Estas composiciones pueden formarse en kits para su uso en un procedimiento de obtención de imágenes médicas y tales kits forman un aspecto adicional de la invención. Por lo tanto, la invención proporciona además un kit para su uso en un procedimiento como el descrito anteriormente, dicho kit comprende una composición que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable y opcionalmente también un reactivo básico farmacéuticamente aceptable, y un quelante que es capaz de quelar el galio radioactivo dentro de un intervalo de pH de 3 a 8 y a temperatura moderada, dicho quelante está opcionalmente ligado a un agente biológico de direccionamiento en el que la composición produce una solución que tiene un pH en el intervalo de 3 a 8 cuando se le añade una solución obtenida directamente de un generador de radionúclido de galio, y en el que dicho quelante se selecciona a partir de deferoxamina-B (DFO), ácido bis(2-hidroxibencil)etilendiaminodiacético (HBED), macrociclo de 1,4,7-triaciclononano sustituido por grupos fosfónicos en las aminas (NOTP), o un compuesto de fórmula (I)
- 45

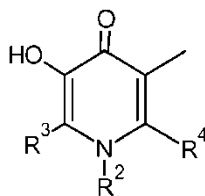


(I)

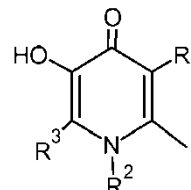
o una sal del mismo; en la que uno de X e Y es $\text{C}=\text{O}$ y el otro es NR ; en la que cada m y p son seleccionados independientemente de 0 a 6; en la que R^1 es un grupo quelante capaz de quelar un radionúclido y es seleccionado de:



(i)



(ii)



(iii)

en las que R, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido;

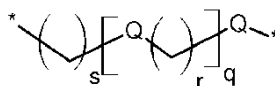
y donde Z es hidrógeno o un grupo de fórmula -B'-H, -B'-A, o un grupo -B'-A*-T, donde

5 T es un grupo de direccionamiento capaz de unirse a una diana de interés en un sujeto;

A es un grupo reactivo que permite el acoplamiento al grupo T,

A* es un grupo reactivo A que ha reaccionado;

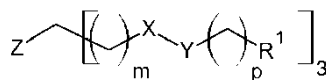
B' es un grupo de enlace para enlazar el grupo quelante con un grupo reactivo A, y está representado por la fórmula:



(iv)

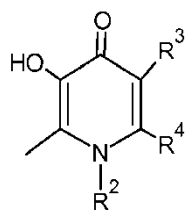
10 en la que cada Q se selecciona independientemente de un grupo formado por -NR⁵-, -C(O)NR⁵-, -C(O)O-, -NR⁵C(O)NR⁵-, -NR⁵C(S)NR⁵- y -O-, cada R⁵ es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido, cada q y s se seleccionan independientemente de 0 a 6 y cada r se selecciona independientemente de 1 a 6. El quelante se mezcla con la composición tampón en el kit. Aunque pueden
 15 suministrarse en forma de soluciones, en particular soluciones estériles, los componentes del kit están adecuadamente en forma sólida, en particular en forma liofilizada o criodesecada. Cada kit comprende adecuadamente suficientes reactivos para llevar a cabo uno o más procedimientos de obtención de imágenes moleculares en un recipiente. El recipiente es un recipiente estéril sellado y puede llenarse con una atmósfera inerte como el gas nitrógeno. Esos kits pueden comprender además elementos como instrucciones y
 20 embalaje exterior y pueden suministrarse a hospitales o clínicas para su reconstitución in situ, utilizando un suministro de radiomarcadores de galio presentes en generadores apropiados.

Ciertas composiciones utilizadas en estos kits son novedosas y forman un aspecto más de la invención. Así pues, la invención proporciona además una composición unitaria para su uso en un procedimiento descrito anteriormente,
 25 dicha composición comprende (i) un quelante que es capaz de quelar con un radionúclido de galio a un pH de 3 a 8 y a una temperatura moderada, opcionalmente enlazado a un agente de direccionamiento biológico, (ii) un tampón aceptable desde el punto de vista farmacéutico y opcionalmente también (iii) un reactivo básico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en la que (ii) y opcionalmente (iii) están presentes en la composición en cantidades suficientes para obtener un pH de 3 a 8, en el que se añade a la composición un eluato procedente directamente de un generador de galio, y en la que dicho quelante se selecciona a partir de deferoxamina B (DFO), ácido diacético
 30 bis(2-hidroxibencil)etilendiamina (HBED), macrociclo del 1,4,7-triaciclononano sustituido con grupos fosfónicos en las aminas (NOTP), o un compuesto de fórmula (I)

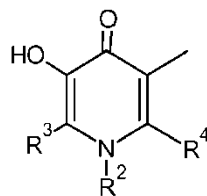


(I)

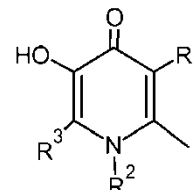
o una sal del mismo; en la que uno de X e Y es C=O y el otro es NR; en la que cada m y p son seleccionados independientemente de 0 a 6; en la que R¹ es un grupo quelante capaz de quelar un radionucleido y es seleccionado
 35 de:



(i)



(ii)



(iii)

en las que R, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido;

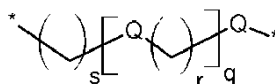
y donde Z es hidrógeno o un grupo de fórmula -B'-H, -B'-A, o un grupo -B'-A*-T, donde

5 T es un grupo de direccionamiento capaz de unirse a una diana de interés en un sujeto;

A es un grupo reactivo que permite el acoplamiento al grupo T,

A* es un grupo reactivo A que ha reaccionado;

B' es un grupo de enlace para enlazar el grupo quelante con un grupo reactivo A, y está representado por la fórmula:



(iv)

10 en la que cada Q se selecciona independientemente de un grupo formado por -NR⁵-, -C(O)NR⁵-, -C(O)O-, -NR⁵C(O)NR⁵-, -NR⁵C(S)NR⁵- y -O-, cada R⁵ es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido, cada q y s se seleccionan independientemente de 0 a 6 y cada r se selecciona independientemente de 1 a 6.

15 En particular, el quelante de radionúclido de galio es un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito anteriormente. Su composición puede estar en solución, por ejemplo en solución estéril, pero es adecuado en forma sólida, por ejemplo en forma liofilizada o criodesecada.

20 La composición de la invención es la que, en solución, tiene un pH en el intervalo de 3 a 8 después de la adición de una solución de galio ácido obtenida directamente de un generador de galio. Incluye adecuadamente un tampón farmacéuticamente aceptable como se describe anteriormente, y también un reactivo básico farmacéuticamente aceptable, también como se describe anteriormente.

25 También se describe aquí un proceso para producir una composición de la invención como se describió anteriormente, dicho procedimiento comprende la mezcla de un quelante como se definió anteriormente con una cantidad adecuada de un tampón básico farmacéuticamente aceptable y opcionalmente también un reactivo básico farmacéuticamente aceptable y opcionalmente liofilizando la mezcla resultante.

30 También se describe donde las composiciones se preparan mezclando los componentes como se describe anteriormente en solución acuosa. La solución comprenderá adecuadamente el quelante de fórmula (I) en una concentración superior a 5μM, por ejemplo, de 10 a 100μM, una base en una concentración de 0,1-0,6M y un tampón en una concentración de 0,01 a 0,6M, junto con cargas y otros excipientes como se ha descrito anteriormente, según sea necesario. A partir de entonces, la composición se somete adecuadamente a un procedimiento de liofilización como se entendería en la técnica, para producir una composición seca.

35 La cantidad de composición sometida al procedimiento de liofilización puede ser suficiente para producir suficiente para una o dos operaciones terapéuticas o de obtención de imágenes. En tales casos, puede ser preferible liofilizar la composición en viales, en particular en viales de vidrio. Alternativamente, cuando se someten a secado grandes volúmenes de composición, la composición seca puede dividirse posteriormente en unidades de dosificación individuales.

Una vez producida de esta manera, la composición puede ser empaquetada y almacenada para su distribución, lista para su reconstitución con una solución ácida de galio, como un eluato de ⁶⁸Ga de un generador de radiomarcadores, *in situ*.

En esos generadores, el radionúclido ^{68}Ga se suministra en una columna que se eluye con un ácido, en particular y un ácido inorgánico como el ácido clorhídrico, a concentraciones de entre 0,05M-1M, por ejemplo de 0,05 a 0,6M de HCl, en particular a unos m 0,1M de HCl, para obtener el radionúclido ^{68}Ga que se utilizará en un procedimiento de obtención de imágenes.

- 5 Los radionúclidos ^{67}Ga , que pueden utilizarse en la obtención de imágenes moleculares o en terapia, se preparan generalmente en un procedimiento de ciclotrón y se suministran en forma de una sal ácida como el citrato de ^{67}Ga . Las soluciones producidas pueden utilizarse como solución ácida de galio en el procedimiento de la invención.

De acuerdo con la invención, el producto obtenido es directamente utilizable en un procedimiento fisiológico como el procedimiento de obtención de imágenes o terapia, ya que el pH del eluato se ajusta hacia arriba por la presencia de la base y el tampón al mismo tiempo que el proceso de etiquetado, en el que el radionúclido se quela. El proceso es rápido y fácil de operar con pocos pasos de manipulación. Esto garantiza que el reactivo tenga una buena vida útil antes de que se erosione la semivida del radionúclido, con una exposición mínima de los operadores a la radiación, una mínima oportunidad de contaminación microbiana y una necesidad mínima de equipo complejo y costoso.

10 La cantidad de eluato que se añadirá a los reactivos variará en función de factores como la naturaleza precisa del eluato y la composición, la cantidad de reactivo necesaria para el procedimiento de obtención de imágenes, el tamaño y la naturaleza del paciente al que se administrará la composición. Sin embargo, normalmente se añadirán unos 3 a 7 ml, por ejemplo, unos 5 ml de eluato, para obtener una unidad de dosificación adecuada.

Si es necesario, una composición seca de la invención puede ser rehidratada con agua estéril o solución salina, antes de añadir el eluato, pero en una realización particular, el eluato se añade directamente a los reactivos secos.

20 También se describe aquí un producto de radiomarcado obtenido por un procedimiento como el descrito anteriormente para su uso en un procedimiento de obtención de imágenes moleculares o de terapia de radionúclidos. Los procedimientos de obtención de imágenes moleculares adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen los procedimientos PET y SPECT así como la Tomografía Computerizada (CT) de rayos X y obtención de imágenes por luminiscencia de Cerenkov (CLI).

25 También se describe aquí un procedimiento para obtener una imagen molecular de un paciente, procedimiento que comprende la realización de un proceso para generar un producto de radiomarcado como el descrito anteriormente, la administración del producto al paciente que lo necesite y la supervisión de los resultados mediante una técnica de obtención de imágenes moleculares.

30 También se describe aquí un procedimiento para tratar a un paciente con un radionúclido, procedimiento que comprende la realización de un proceso para generar un producto de radiomarcado de ^{67}Ga como se describe más arriba, y la administración del producto al paciente que lo necesite.

35 La cantidad de producto de radiomarcado que se administre variará en función de factores tales como la naturaleza del paciente y el órgano o tejido diana de la fracción de direccionamiento de la composición, la naturaleza del radiomarcador y la técnica de obtención de imágenes concreta o terapia que se emplee. La cantidad exacta que se administre se determinará de conformidad con la práctica clínica habitual.

40 Por lo tanto, la invención proporciona eficaces "kits de frío" para su uso en una serie de situaciones clínicas en las que se utiliza el galio y, en particular, el ^{68}Ga . Los productos fisiológicamente aceptables pueden generarse rápida y fácilmente a temperatura ambiente, y así se maximiza la semivida disponible del radiomarcador. El nivel de etiquetado (pureza radioquímica) que utiliza esos quelantes y, en particular, los compuestos de fórmula (I) es particularmente eficaz, normalmente superior al 95%, por lo que pueden evitarse procedimientos de purificación importantes.

La invención se describirá ahora particularmente a modo de ejemplo con referencia a las figuras acompañantes en las que:

La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de una comparación de la eficiencia de la quelación de una gama de quelantes utilizando el procedimiento de la invención.

45 Sin embargo, será evidente para un experto en la materia que los detalles específicos no son necesarios para practicar la invención. Las siguientes descripciones de las realizaciones específicas de la presente invención se presentan a efectos de ilustración y descripción. No pretenden ser exhaustivas ni limitar la invención a las formas precisas divulgadas. Muchas modificaciones y variaciones son posibles en vista de las enseñanzas anteriores. Las realizaciones se muestran y describen para explicar mejor los principios de la invención y sus aplicaciones prácticas, para así permitir a otros expertos en la materia utilizar mejor la invención y las distintas realizaciones con varias modificaciones como sean adecuadas para el uso particular contemplado.

Ejemplo 1

Preparación del reactivo de etiquetado ^{68}Ga

Se preparó una gama de composiciones que comprenden el quelante CP256, que contiene diversas concentraciones de tampón farmacéuticamente aceptable (tampón de fosfato de sodio) y reactivo básico farmacéuticamente aceptable (hidróxido de sodio), como se indica en la tabla 1 *infra*. Las mezclas se liofilizaron al vacío durante la noche.

- 5 Un generador Eckert y Zeigler de ⁶⁸Ga fue eluido con HCl 0.1M, para producir 5ml de eluyentes de 300MBq por elución. Se añadieron porciones (1ml) del eluyente a cada una de las composiciones a temperatura ambiente.

Se midió el pH de las soluciones resultantes. El % de radiomarcado del CP256 (THP) fue investigado usando TLC. Los resultados también se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Reactivo (cantidades)			pH	Etiquetado Radiológico % TLC
CP256 (nmol)	NaOH (mmol)	mmol de tampón fosfato)		
13,5	0,15	0,10	7	>47
13,5	0,10	0,10	7	>74
13,5	0,15	0,25	7	>76
13,5	0,00	0,50	4	>85
13,5	0,10	0,25	7	>89
13,5	0,05	0,25	5-6	>90
13,5	0	0,25	4	>90
13,5	0,05	0,10	5-6	>90
13,5	0	0,10	3-4	>90

- 10 Los resultados muestran que el CP256 de radiomarcado se obtuvo con altos niveles de eficiencia en 2 minutos. El alto nivel de pureza en algunos casos significaría que no hay necesidad de purificar más el galio antes de administrarlo a los pacientes.

Ejemplo 2

Preparación del reactivo de etiquetado ⁶⁸Ga

- 15 La metodología del Ejemplo 1 se repitió utilizando una gama de formulaciones que comprenden bicarbonato de sodio 0,13M, tampón fosfato (PBS) 0,1M y una gama de concentraciones de CP256 como se indica en la siguiente tabla. Se logró un etiquetado altamente eficiente en relación con la concentración del quelante, como se ilustra en las Tablas 2 y 2a.

Tabla 2

CP256 (THP)		
Concentración µM	Etiquetado %	Desviación Standard
1000	97,55	1,45
100	95,76	4,84
10	91,52	2,36

CP256 (THP)		
Concentración μM	Etiquetado %	DesviaciónStandard
1	62,62	7,99
0,1	31,29	4,47
0,001	0,00	1,63

Tabla 2A

CP256 (THP)		
Concentración	Etiquetado %	DesviaciónStandard
1 mM	97	0,15
500 μM	9695,76	1,42
50 μM	9791,52	0,97
5 μM	9762,62	0,06
500nM	981,29	0,14
50nM	150,00	3,10

Ejemplo 3**5 Comparación del radiomarcado utilizando diferentes quelantes**

El procedimiento del ejemplo 1 se repitió utilizando una gama de diferentes quelantes (DOTA, NOTA, TRAP, NOTP, HBED, DFO y THP) en varias concentraciones. Las cantidades de tampón fosfato e hidróxido de sodio se ajustaron para proporcionar un pH de 4 ó 7 al añadir el eluato 0,1M. Las soluciones se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos.

- 10 Los resultados a pH 7 se muestran en la figura 1. Sólo se encontraron eficiencias de etiquetado aceptables superiores al 95% con el THP y el DFO. Todos los demás quelantes no marcaron >95% a pH 7,0. Además la concentración de la mayoría de los otros quelantes tuvo que ser bastante alta para lograr > 90% de etiquetado

Ejemplo 4**Kit liofilizado**

- 15 Se preparó un vial con una mezcla de reactivo liofilizado, preparado como se ha descrito anteriormente y que comprende CP256(THP)(40 μg) unido a un agente de direccionamiento PSMA (30 nmol), bicarbonato de sodio (42mg), fosfato de sodio monobásico anhidro (8,2mg) y fosfato de sodio dibásico heptahidratado (8,5mg). Podría reconstituirse utilizando un eluato de HCl 0,1M (5ml) obtenido de un generador Eckert y Zeigler de ^{68}Ga para producir una solución de pH 6,5 a 7,0, que podría utilizarse en terapia o en imágenes moleculares.

20 Ejemplo 5**Kit liofilizado alternativo**

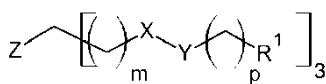
También puede prepararse un vial con una mezcla de reactivos liofilizados como la descrita en el ejemplo 4, pero que también contenga de 1 a 2 mg de ácido ascórbico. Este kit también puede reconstituirse utilizando un eluato de HCl

ES 2 794 581 T3

0,1 M (5 ml) obtenido de un generador Eckert y Zeigler de ^{68}Ga para producir una solución de pH 6,5 a 7,0, que puede utilizarse en terapia o en obtención de imágenes moleculares.

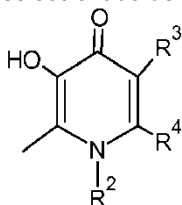
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un complejo que comprende un radioisótopo de galio para su uso en radioterapia o en un procedimiento de diagnóstico por imágenes médicas, comprendiendo dicho procedimiento la adición de una solución de radioisótopo de galio obtenida directamente de un generador de radionúclidos de galio a una composición que comprende un tampón aceptable desde el punto de vista farmacéutico y, opcionalmente, también un reactivo básico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en cantidades suficientes para aumentar el pH a un nivel en el intervalo de 3 a 8, en el que la composición comprende además un quelante que es capaz de quelar el galio radiactivo dentro de dicho intervalo de pH y a temperatura moderada, estando dicho quelante opcionalmente ligado a un agente biológico diana, en el que dicho quelante se selecciona de deferoxamina B (DFO), ácido bis(2-hidroxi-bencil)etilendiaminodiacético (HBED), macrociclo del 1,4,7-triaciclononano sustituido con grupos fosfónicos en las aminas (NOTP), o un compuesto de fórmula (I)

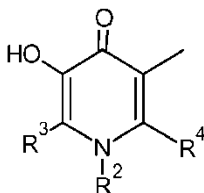


(I)

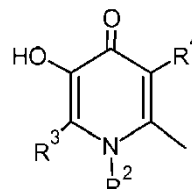
o una sal del mismo; en la que uno de X e Y es C=O y el otro es NR; en la que cada m y p son seleccionados independientemente de 0 a 6; en la que R¹ es un grupo quelante capaz de quelar un radionúclido y es seleccionado de:



(i)



(ii)



(iii)

en las que R, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido;

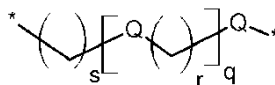
y donde Z es hidrógeno o un grupo de fórmula -B'-H, -B'-A, o un grupo -B'-A*-T, donde

T es un grupo diana capaz de enlazarse a una diana de interés en un sujeto;

A es un grupo reactivo que permite el acoplamiento al grupo T,

A* es un grupo reactivo A que ha reaccionado;

B' es un grupo de enlace para enlazar el grupo quelante con un grupo reactivo A, y está representado por la fórmula:



(iv)

en la que cada Q se selecciona independientemente de un grupo que consiste en -NR⁵-, -C(O)NR⁵-, -C(O)O-, -NR⁵C(O)NR⁵-, -NR⁵C(S)NR⁵- y -O-, cada R⁵ es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido, cada q y s se seleccionan independientemente de 0 a 6 y cada r se selecciona independientemente de 1 a 6.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que la solución de galio es un eluato obtenido directamente de un generador de radionúclidos de galio-68.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2 en el que el eluato tiene un pH inferior a 2.

4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la composición comprende un reactivo básico farmacéuticamente aceptable, como un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino, en particular hidróxido, carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio.

5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el quelante está enlazado a un agente biológico de direccionamiento.

6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el quelante es un compuesto de fórmula (I).

7. Un procedimiento según la reivindicación 6 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo



(II)

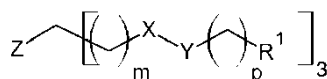
en la que T, A*, B', X, Y, R¹, m y p son como se definen en la reivindicación 1.

8. Un procedimiento, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tampón aceptable desde el punto de vista farmacéutico es un tampón de fosfato, tampón de bicarbonato o carbonato, tampón de succinato, tampón de borato, tampón de cacodilato, tampón de citrato, cloruro de sodio, cloruro de zinc, un tampón zwitteriónico, un tampón de tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), ácido morfolínico propanosulfónico (MOPS), ácido N-(2-hidroxi-etil) piperacina-N'(2-etanosulfónico) (HEPES), dextrosa, lactosa, ácido tartárico, arginina o un tampón de acetato.

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el quelante comprende un agente biológico de direccionamiento, como un ligando que se dirige a un marcador específico del cáncer, como el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA).

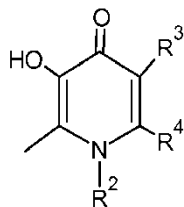
10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que la solución ácida de galio se obtiene mediante la elución de una columna de radionúclidos de ⁶⁸Ga con un ácido inorgánico, como el ácido clorhídrico.

11. Un kit para su uso en un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo dicho kit una composición que comprende un tampón aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un quelante capaz de quelar el galio radiactivo dentro de un intervalo de pH de 3 a 8 y a temperatura moderada, estando dicho quelante opcionalmente enlazado a un agente de direccionamiento biológico y opcionalmente también a un reactivo básico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el que la composición produce una solución con un pH en el intervalo de 3 a 8 cuando se añade a la misma una solución obtenida directamente de un generador de radionúclido de galio, y en el que dicho quelante se selecciona a partir de deferoxamina B (DFO), ácido bis(2-hidroxibencil)etilendiaminodiacético (HBED), macrociclo de 1,4,7-triaciclononano sustituido por grupos fosfónicos en las aminas (NOTP), o un compuesto de fórmula (I)

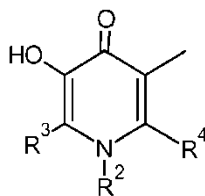


(I)

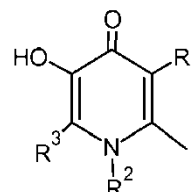
o una sal del mismo; en la que uno de X e Y es C=O y el otro es NR; en la que cada m y p son seleccionados independientemente de 0 a 6; en la que R¹ es un grupo quelante capaz de quelar un radionúclido y es seleccionado de:



(i)



(ii)



(iii)

en las que R, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido;

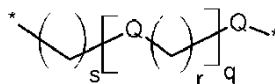
y donde Z es hidrógeno o un grupo de fórmula -B'-H, -B'-A, o un grupo -B'-A*-T, donde

T es un grupo de direccionamiento capaz de enlazarse a una diana de interés en un sujeto;

A es un grupo reactivo que permite el acoplamiento al grupo T,

A* es un grupo reactivo A que ha reaccionado;

B' es un grupo de enlace para enlazar el grupo quelante con un grupo reactivo A, y está representado por la fórmula:

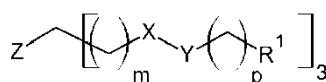


(iv)

5 en la que cada Q se selecciona independientemente de un grupo que consiste en -NR⁵-, -C(O)NR⁵-, -C(O)O-, -NR⁵C(O)NR⁵-, -NR⁵C(S)NR⁵- y -O-, cada R⁵ es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido, cada q y s se seleccionan independientemente de 0 a 6 y cada r se selecciona independientemente de 1 a 6.

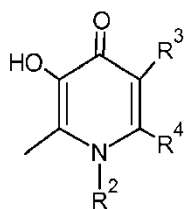
10 **12.** Un kit según la reivindicación 11 en el que la composición está en forma líquida, o en el que los componentes del kit están en forma liofilizada o criodesecada.

15 **13.** Una composición unitaria para su uso en un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo dicha composición (i) un quelante capaz de quelar con un radionúclido de galio a un pH de 3 a 8 y a temperatura moderada, opcionalmente enlazado a un agente biológico de direccionamiento, (ii) un tampón farmacéuticamente aceptable y opcionalmente también (iii) un reactivo básico farmacéuticamente aceptable, en la que (ii) y (iii) están presentes en la composición en cantidades suficientes para que el pH se sitúe en el intervalo de 3 a 8 cuando se añade a la misma una solución obtenida directamente de un generador de radionúclido de galio, y en la que dicho quelante se seleccione a partir de deferoxamina B (DFO), ácido bis(2-hidroxibencil)etilendiaminodiacético (HBED), macrociclo de 1,4,7-triaciclononano sustituido por grupos fosfónicos en las aminas (NOTP), o un compuesto de fórmula (I)

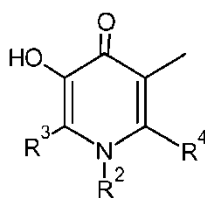


(I)

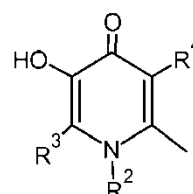
20 o una sal del mismo; en la que uno de X e Y es C=O y el otro es NR; en la que cada m y p son seleccionados independientemente de 0 a 6; en la que R¹ es un grupo quelante capaz de quelar un radionúclido y es seleccionado de:



(i)



(ii)



(iii)

25 en las que R, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente sustituido;

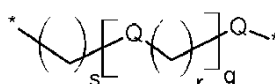
y donde Z es hidrógeno o un grupo de fórmula -B'-H, -B'-A, o un grupo -B'-A*-T, donde

T es un grupo de direccionamiento capaz de enlazarse a una diana de interés en un sujeto;

A es un grupo reactivo que permite el acoplamiento al grupo T,

30 A* es un grupo reactivo A que ha reaccionado;

B' es un grupo de enlace para enlazar el grupo quelante con un grupo reactivo A, y está representado por la fórmula:



(iv)

en la que cada Q se selecciona independientemente de un grupo que consiste en $-NR^5$, $-C(O)NR^5$, $-C(O)O$, $-NR^5C(O)NR^5$, $-NR^5C(S)NR^5$ y $-O-$, cada R^5 es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido, cada q y s se seleccionan independientemente de 0 a 6 y cada r se selecciona independientemente de 1 a 6.

- 5 **14.** Una composición según la reivindicación 13 que está en forma liofilizada o criodesecada, y/o en la que opcionalmente la composición comprende además un captador de radicales libres.

