



No. 11-086470- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 17:41:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA**SOLICITUD**
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“SÍNTESIS DE ESTIRILPIRIDINAS**
RADIOMARCADAS CON ¹⁸F A PARTIR DE PRECURSORES
DE TOSILATO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
ESTABLES DE ESTAS”.51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 51/00**71. SOLICITANTE **AVID RADIOPHARMACEUTICALS, INC**DOMICILIO PHILADELPHIA, ESTADO DE
PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.21522. BOGOTÁ, D.C. **11 JUL 2011**

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-086470- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 17:41:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: AVID RADIOPHARMACEUTICALS, INC. Dirección: 3711 Market Street, 7th Floor, Philadelphia, Pennsylvania 19104, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Philadelphia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BENEDUM, Tyler; GOLDING, Geoff; LIM, Nathaniel y ZHANG, Wei. Dirección: 3522 Sunnyside Avenue, Philadelphia, Pennsylvania 19129; 2419 South Lambert Street, Philadelphia, Pennsylvania 19145; 700 East Cathedral Road, Philadelphia, Pennsylvania 19128 y 7 E. Manoa Road, Havertown, Pennsylvania 19083. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/069741</u> Fecha: <u>29/12/09</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/078370 A1</u> Fecha: <u>08/07/10</u>			
6 Título (54) "SÍNTESIS DE ESTIRILPIRIDINAS RADIOMARCADAS CON ¹⁸F A PARTIR DE PRECURSORES DE TOSILATO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABLES DE ESTAS"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 51/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 31/12/08	(31) Número de Solicitud 61/141,885
9 Comprobante de Pago No. <u>11-0059650</u> Fecha: <u>20-06-2011</u>			

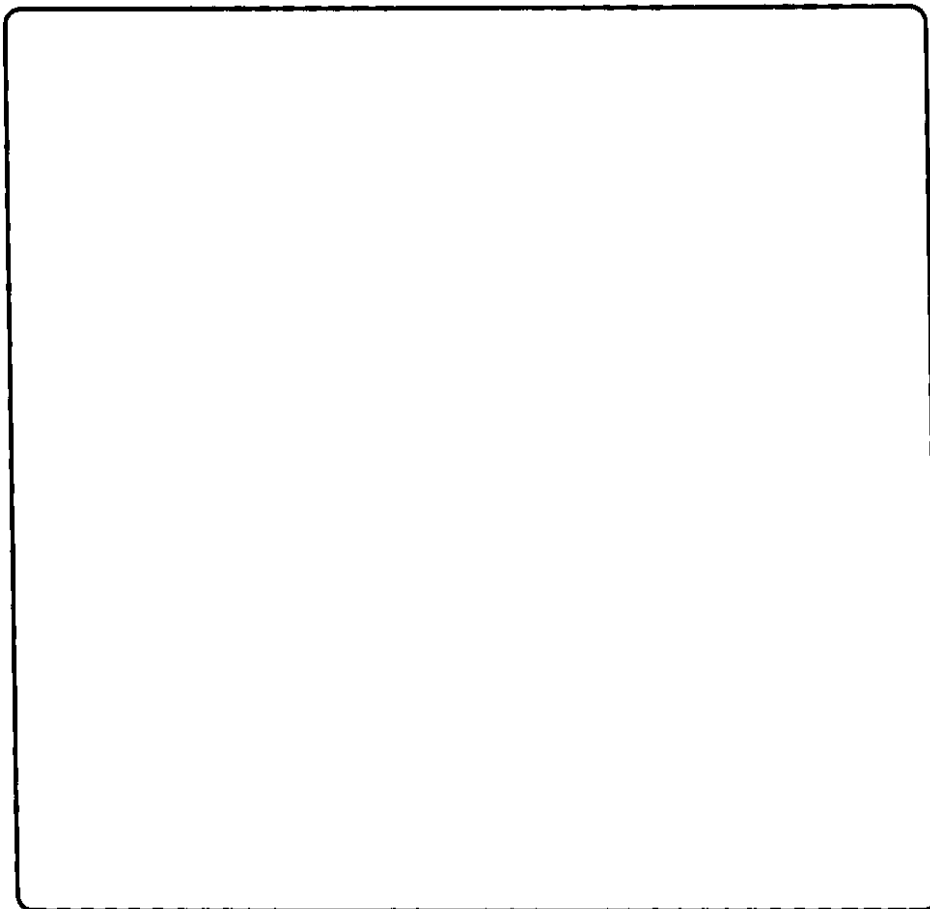
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0059650

Bogotá D.C., Junio 20 de 2011 - 18:02:31

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA S.A. NI 8.300.221.455

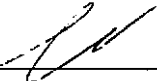
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	BANCO DE BOGOTA	062754387	414999863	20/06/2011	22.448.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-086470- -00000-0000
Fecha: 2011-07-11 17:41:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 51/00	
(22) Fecha de solicitud: 11-07-11		(71) Solicitante(s): AVID RADIOPHARMACEUTICALS, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/141,885	(32) Fecha 31-12-08	(33) País US
		(72) Inventor(es): BENEDUM, Tyler; GOLDING, Geoff; LIM, Nathaniel y ZHANG, Wei.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 31-07-11	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 08-07-10	
	Fecha de presentación de la solicitud: 29-12-09	No. publicación: WO 2010/078370 A1	
	No. de solicitud: PCT/US2009/069741		
(54) Título: "SÍNTESIS DE ESTIRILPIRIDINAS RADIOMARCADAS CON ¹⁸ F A PARTIR DE PRECURSORES DE TOSILATO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABLES DE ESTAS"			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Composiciones que comprenden sustancias radiactivas para uso en terapia.

Resumen.-

La presente invención se refiere a los métodos de síntesis de la ¹⁸F-estirilpiridina radiomarcada y su precursor de tosilato. La presente invención se refiere, además, a las composiciones farmacéuticas estables que comprenden estirilpiridina radiomarcada con ¹⁸F.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u> X </u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 11-07-11	
(51) Clasificación Internacional: A61K 51/00	
(71) Solicitante(s): AVID RADIOPHARMACEUTICALS, INC.	
(72) Inventor(es): BENEDUM, Tyler; GOLDING, Geoff; LIM, Nathaniel y ZHANG, Wei.	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
	61/141,885 31-12-08 US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 31-07-11 (87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 08-07-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 29-12-09 No. publicación: WO 2010/078370 A1	
No. de solicitud: PCT/US2009/069741	
(54) Título: SÍNTESIS DE ESTIRILPIRIDINAS RADIOMARCADAS CON ¹⁸ F A PARTIR DE PRECURSORES DE TOSILATO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABLES DE ESTAS.	

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 11-07-11	
(51) Clasificación Internacional: A61K 51/00		FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm	
(71) Solicitante(s): AVID RADIOPHARMACEUTICALS, INC.			
(72) Inventor(es): BENEDUM, Tyler; GOLDING, Geoff; LIM, Nathaniel y ZHANG, Wei.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/141,885	31-12-08	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 31-07-11		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 08-07-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 29-12-09		No. Publicación: WO 2010/078370 A1	
No. de solicitud: PCT/US2009/069741			
(54) Título: SÍNTESIS DE ESTIRILPIRIDINAS RADIOMARCADAS CON ¹⁸ F A PARTIR DE PRECURSORES DE TOSILATO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ESTABLES DE ESTAS.			
(57) Resumen - Reivindicación(es):			
Sector: Composiciones que comprenden sustancias radiactivas para uso en terapia.			
Resumen.-			
La presente invención se refiere a los métodos de síntesis de la ¹⁸ F-estirilpiridina radiomarcada y su precursor de tosilato. La presente invención se refiere, además, a las composiciones farmacéuticas estables que comprenden estirilpiridina radiomarcada con ¹⁸ F.			

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 133063-00402	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 09/69741	International filing date (<i>day/month/year</i>) 29 December 2009 (29.12.2009)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 31 December 2008 (31.12.2008)
Applicant AVID RADIOPHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 3
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

Uno de los objetivos de la presente invención es permitir al usuario 18 utilizar el dispositivo 16 de comunicaciones móvil para una transacción financiera de una manera segura. En la metodología abajo descrita, la transacción financiera se ilustrará como un pago por artículos o servicios, pero se apreciará que esto es para propósitos de ejemplo solamente y que otros tipos de transacciones financieras podrían implementarse igualmente usando el sistema y metodología descritos en la presente.

Además, el instrumento de transacción financiera podría ser una tarjeta de crédito o débito, por ejemplo.

A fin de obtener los identificadores de instrumento de transacción financiera y asociarlos con dispositivos de comunicaciones móviles, el usuario 18 será requerido para registrarse a fin de usar el sistema.

Antes de registrarse, el usuario debe tener un identificador de instrumento de transacción financiera válido tal como una tarjeta de débito o crédito asociada con una cuenta de tarjeta de débito o crédito, por ejemplo. Aún cuando el uso de una sola tarjeta de débito o crédito por usuario se describirá ahora, el sistema también es capaz de acomodar una pluralidad de tarjetas por usuario.

El usuario, luego tiene acceso al servidor 14 a

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/69741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 51/00; A61M 36/14 (2010.01)

USPC - 424/1.65

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC: 424/1.65Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 424/1.37; 514/264.1; 534/14; 548/300 (see keywords below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WEST: DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB

Google: Scholar/patents: radiolabeled styrylpyridines PET imaging tosylate precursor styrylpyridinium synuclein vmat

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ----- Y	US 2008/0038195 A1 (KUNG et al.) 14 February 2008 (14.02.2008) para [0014], [0017]-[0019], [0022], [0026]-[0028], [0061], [0115], [0117], [0119], [0135]-[0136], [0138], [0144], [0150], [0153], [0158], [0167], [0172], [0204]-[0205]; Schemes 2-4	1-4, 7-9, 11-21 ----- 5-6, 10, 22-25
Y	US 2007/0281299 A1 (YOU DIM et al.) 06 December 2007 (06.12.2007) para [0006], [0018], [0030], [0120]-[0121]	5-6
Y	SOUZA et al. Longitudinal noninvasive PET-based Beta cell mass estimates in a spontaneous diabetes rat model. Journal of Clinical Investigation, June 2006, Vol 116, pp 1506-1513; pg 1508, col 2, para 1	10
Y	ZHANG et al. F-18 Stilbenes as PET Imaging Agents for Detecting Beta-Amyloid Plaques in the Brain. Journal of Medicinal Chemistry, 2005, Vol 48, pp 5980-5988; pg 5982, Scheme 4; col 1, para 1	22-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 February 2010 (26.02.2010)

Date of mailing of the international search report

10 MAR 2010

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

Haciendo referencia a las Figuras que se acompañan en donde un sistema y método de conformidad con la invención se describen, el sistema 10 incluye una memoria 12 en la que está almacenada una pluralidad de identificadores de instrumento de transacción financiera encriptados.

Lo que es importante y lo que se explicar con mayor detalle más adelante es que no hay clave de descifrado para estos identificadores de instrumento de transacción financiera encriptados almacenados en la memoria 12 o en el servidor 14 asociado.

Esto significa que ni la memoria 12 ni el servidor 143 asociado es capaz de descifrar estos para extraer identificadores de instrumento de transacción financiera almacenados en los mismos.

Además, cada identificador de instrumento de transacción financiera encriptado está asociado de manera única con un dispositivo 16 de comunicaciones móvil de un usuario 18.

Para conveniencia, solamente un solo dispositivo 16 de comunicaciones móvil y usuario 18 se ilustran en la Figura 1, sin embargo en la práctica, habrá una pluralidad de dispositivos 16 de comunicaciones móvil cada uno asociado de manera única con una pluralidad de usuarios 18.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 July 2010 (08.07.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/078370 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 51/00 (2006.01) *A61M 36/14* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/069741

(22) International Filing Date:
29 December 2009 (29.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/141,885 31 December 2008 (31.12.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **AVID RADIOPHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 3624 Market Street, 5th Floor, Philadelphia, Pennsylvania 19104 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BENEDUM, Tyler** [US/US]; 3522 Sunnyside Avenue, Philadelphia, Pennsylvania 19129 (US). **GOLDING, Geoff** [US/US]; 2419 South Lambert Street, Philadelphia, Pennsylvania 19145 (US). **LIM, Nathaniel** [PH/US]; 700 East Cathedral Road, Philadelphia, Pennsylvania 19128 (US). **ZHANG, Wei** [CN/US]; 7 E. Manoa Road, Havertown, Pennsylvania 19083 (US).

(74) Agent: **JANOSIK, Sarah Rouse**; Pepper Hamilton LLP, 50th Floor, 500 Grant Street, One Mellon Center, Pittsburgh, Pennsylvania 15219-2502 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SYNTHESIS OF ¹⁸F-RADIOLABELED STYRYLPYRIDINES FROM TOSYLATE PRECURSORS AND STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

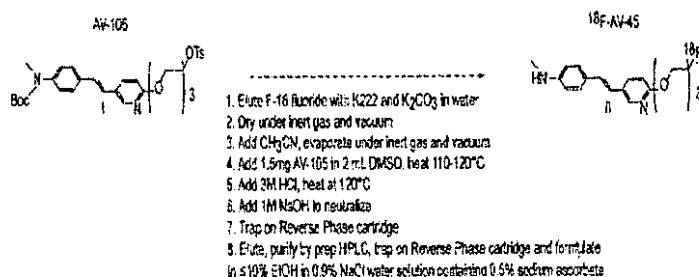


FIG. 3

(57) Abstract: The present invention relates to methods of synthesizing ¹⁸F-radiolabeled styrylpyridine and its tosylate precursor. The present invention further relates to stable pharmaceutical compositions comprising ¹⁸F-radiolabeled styrylpyridine.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: SARAH ROUSE JANOSIK
PEPPER HAMILTON LLP
50TH FLOOR, 500 GRANT STREET
ONE MELLON CENTER
PITTSBURGH, PA 15219-2502

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

10 MAR 2010

Applicant's or agent's file reference
133063-00402

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US 09/69741

International filing date (day/month/year)
29 December 2009 (29.12.2009)

Priority date (day/month/year)
31 December 2008 (31.12.2008)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A61K 51/00; A61M 36/14 (2010.01)
USPC - 423/1.65

Applicant AVID RADIOPHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion
26 February 2010 (16.02.2010)

Authorized officer:
Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 09/69741

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 09/69741

Box No. V	Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																								
1.	Statement																								
	<table border="0"><tr><td>Novelty (N)</td><td>Claims</td><td>1-25</td><td>YES</td></tr><tr><td></td><td>Claims</td><td>none</td><td>NO</td></tr><tr><td>Inventive step (IS)</td><td>Claims</td><td>none</td><td>YES</td></tr><tr><td></td><td>Claims</td><td>1-25</td><td>NO</td></tr><tr><td>Industrial applicability (IA)</td><td>Claims</td><td>1-25</td><td>YES</td></tr><tr><td></td><td>Claims</td><td>none</td><td>NO</td></tr></table>	Novelty (N)	Claims	1-25	YES		Claims	none	NO	Inventive step (IS)	Claims	none	YES		Claims	1-25	NO	Industrial applicability (IA)	Claims	1-25	YES		Claims	none	NO
Novelty (N)	Claims	1-25	YES																						
	Claims	none	NO																						
Inventive step (IS)	Claims	none	YES																						
	Claims	1-25	NO																						
Industrial applicability (IA)	Claims	1-25	YES																						
	Claims	none	NO																						
2.	Citations and explanations: Claims 1-4, 7-9 and 11-21 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2008/0038195 A1 to KUNG et al. (hereinafter 'Kung'). As to Claim 1, Kung discloses a radiopharmaceutical composition for positron emission topography (PET) imaging of neurodegenerative diseases of the brain comprising an effective amount of an 18F-radiolabeled compound, ethyl alcohol and ascorbic acid (para [0014]; [0017]-[0019]; [0022]; [0115]; [0117]; [0119]; [0150]). Kung does not disclose the amount of ethanol and ascorbic acid in the composition. It would have been obvious to one skilled in the art, without undue experimentation, that ethanol and ascorbic acid are excipients that are used in the pharmaceutical composition, wherein the ethyl alcohol is a solvent or diluent used in a quantity based on the solubility of the pharmaceutical agent and the ascorbic acid is added in quantities sufficient to control the pH of the solution. As to Claim 2, Kung discloses the radiopharmaceutical composition of claim 1, wherein 18F-radiolabeled compound is capable of binding to a pathologic target in the brain of a patient (para [0014]; [0017]; [0022]). As to Claims 3-4, Kung discloses the radiopharmaceutical composition of claim 2, wherein the pathologic target is an abnormal concentration of a peptide or beta-amyloid. (para [0018]; [0022]) As to Claim 7, Kung discloses the radiopharmaceutical of claim 1, wherein the 18F-radiolabeled compound is a styrylpyridine derivative (para [0026]-[0028]; [0117]). As to Claim 8, Kung discloses the radiopharmaceutical composition of claim 1, wherein the 18F-radiolabeled compound is 18F-AV-45 (para [0061]). As to Claim 9, Kung discloses the radiopharmaceutical composition of claim 8, wherein the 18F-AV45 is produced from a tosylate precursor (para [0136]; Scheme 4; Scheme 2, compound 6). As to Claim 11, it would have been obvious for reasons as set forth in claims 7 and 9, but Kung does not disclose the styrylpyridine radiopharmaceutical as 18F-AV-133. It would have been obvious to one skilled in the art that the one can optimize the in vivo pharmacokinetic properties of the radioligand for rapid and strong binding to the proteins and peptides associated with neurodegenerative diseases using the SAR for styrylpyridine analogs of AV-45 as disclosed by Kung. As to Claims 12-13, Kung discloses the radiopharmaceutical composition of claim 1, wherein ethyl alcohol and ascorbic acid are used in the composition (para [0119]; [0150]) Kung does not disclose the amount of ethanol and ascorbic acid in the composition. It would have been obvious to one skilled in the art, without undue experimentation, that ethanol is a solvent or diluent used in a quantity based on the solubility of the pharmaceutical agent and the ascorbic acid is added in quantities sufficient to control the pH of the solution. As to Claim 14, Kung discloses the radiopharmaceutical composition of claim 1, wherein pH of the radiopharmaceutical composition is in the range of about 4.5 to about 8 (para [0138]; [0144]). As to Claim 15, Kung discloses the radiopharmaceutical composition of claim 1, wherein the purity of the radiopharmaceutical composition is greater than about 90% when measured at end of synthesis (para [0204]). Kung does not disclose the yield at 4 hours post synthesis. It would have been obvious to one skilled in the art that an isotope labeled compound begins to decompose within about 12 hours of synthesis, so that immediate use of the labeled compounds (within at least 4 hours post synthesis) would ensure using a radiolabeled compound of the highest purity. As to Claims 16-17, Kung discloses the radiopharmaceutical composition of claim 1 for diagnosis of a neurodegenerative disease selected from Alzheimer's disease (para [0153]; [0205]). -----continued in Supplemental Box-----																								

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 09/69741

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:
For purposes of the search and opinion, claim 23 is considered to be dependent on claim 22.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 09/69741

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Box No. V 2. Citations and explanations:

As to Claim 18, Kung discloses a radiopharmaceutical composition for positron emission topography (PET) imaging comprising an effective amount of an 18F-radiolabeled compound, ethyl alcohol and ascorbic acid (para [0014]; [0017]-[0019]; [0022]; [0115]; [0117]; [0119]; [0150]). Further, Kung discloses the purity of the radiopharmaceutical composition as about 95% when measured at end of synthesis (para [0204]). Kung does not disclose the amount of ethanol and ascorbic acid in the composition and the decomposition of the compound within 12 hours of synthesis. It would have been obvious to one skilled in the art, without undue experimentation, that ethanol and ascorbic acid are excipients that are used in the pharmaceutical composition, wherein the ethyl alcohol is a solvent or diluent used in a quantity based on the solubility of the pharmaceutical agent and the ascorbic acid is added in quantities sufficient to control the pH of the solution and further an isotope labeled compound begins to decompose within about 12 hours of synthesis, so that immediate use of the labeled compounds (within at least 4 hours post synthesis) would ensure using a radiolabeled compound of the highest purity.

As to Claim 19, Kung discloses a method for diagnosing a neurodegenerative disease in a patient comprising the steps of: administering a radiopharmaceutical composition capable of binding to a target associated with a neurodegenerative disease to a patient, wherein said radiopharmaceutical composition includes an effective amount of 18F-radiolabeled compound, ethyl alcohol, and ascorbic acid (para [0014]; [0017]-[0019]; [0022]; [0115]; [0117]; [0119]; [0150]); imaging at least a portion of the patient's brain including a region wherein the target is expected to be positioned; and detecting the target (para [0205]). Kung does not disclose the amount of ethanol and the use of an ascorbate salt in the composition. It would have been obvious to one skilled in the art, without undue experimentation, that ethanol and ascorbic acid or its sodium salt are excipients that are used in the pharmaceutical composition, wherein the ethyl alcohol is a solvent or diluent used in a quantity based on the solubility of the pharmaceutical agent and the sodium ascorbate, used as a buffer is added in quantities sufficient to control the pH of the solution.

As to Claim 20, Kung discloses the method of claim 19, wherein the imaging step is performed using positron emission tomography (PET) imaging (para [0158]).

As to Claim 21, Kung discloses a method of producing an 18F-radiolabeled pharmaceutical composition capable of binding to beta-amyloid deposits comprising the steps of: synthesizing a tosylate precursor (para [0018]; [0022]; [0026]; [0028]; [0117]; [0136]); performing nucleophilic 18F fluorination of the tosylate precursor in a dimethylsulfoxide (DMSO) solution to provide an 18F radiopharmaceutical (para [0136], Figure 4); and adding ethyl alcohol and ascorbic acid or a salt thereof to form an 18F-radiolabeled composition (para [0119]; [0150]). Kung does not disclose the formulation of the 18F radiopharmaceutical in a single embodiment with a particular amount of ethanol and ascorbic acid. It would have been obvious, without undue experimentation, to one skilled in the art that ethanol and ascorbic acid are excipients that can be used in the pharmaceutical composition as disclosed by Kung, wherein the ethyl alcohol is a solvent or diluent used in a quantity based on the solubility of the pharmaceutical agent and the sodium ascorbate, used as a buffer is added in quantities sufficient to control the pH of the solution.

Claim 5-6 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Kung in view of US 2007/0281299 A1 to YODIM et al. (hereinafter 'Youdim').

As to Claim 5, Kung discloses the radiopharmaceutical composition of claim 2, wherein the pathologic target is a peptide (para [0016]; [0019]). Kung does not disclose the target as a synuclein. Youdim discloses a pathological target of a neurodegenerative disease can be the protein synuclein (para [0006]; [0018]; [0030]). It would have been obvious to one skilled in the art that the radiopharmaceutical compositions of the claimed composition, able to cross the blood-brain barrier and bind to beta amyloids, could also bind other protein/peptides in the brain, associated with various neurodegenerative diseases.

As to Claim 6, Youdim further discloses the radiopharmaceutical composition of claim 2, wherein the pathologic target is vesicular monoamine transporter 2 or VMAT2 (para [0120]-[0121]).

Claims 10 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Kung in view of the article entitled "Longitudinal noninvasive PET-based Beta cell mass estimates in a spontaneous diabetes rat model" by SOUZA et al. (hereinafter 'Souza').

As to Claim 10, Souza further discloses the radiopharmaceutical composition of claim 1, wherein the radiolabeled compound is a derivative of dihydrotelrabenzazine (DTBZ) (pg 1508, col 2, para 1). Souza does not disclose the radiolabeled as an 18F. It would have been obvious to one skilled in the art that DTBZ, specific for binding of VMAT2 as disclosed by Souza, would also then be a good imaging ligand for CNS imaging, since VMAT2 is implicated in some neurodegenerative diseases, and further, the radiolabel of 18F would be a good choice over tritium or radiocarbon isotopes, for example, since 18F exhibits better brain penetration.

Claim 22-25 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Kung in view of the article entitled "F-18 Stilbenes as PET Imaging Agents for Detecting Beta-Amyloid Plaques in the Brain" by ZHANG et al. (hereinafter 'Zhang').

As to Claim 22, Kung discloses a method of producing the tosylate precursor AV-105 (Scheme 3, compound 10) via a nitro benzene starting material, and reacting it with a chloro pyridine and subsequent reaction with tosyl chloride to form the tosylate precursor AV-105 (para [0135]; Scheme 2, compound 3 to scheme 3, compound 10). Kung does not disclose the synthesis of the tosylate precursor via a boc-protected vinylaniline converted to a carbamate and subsequent reaction with tosyl chloride. Zhang discloses an alternate styrene synthesis via a boc-protected amino styrene and tosyl chloride (pg 5982, Scheme 4; col 1, para 1). Zhang does not disclose the synthesis of the tosylate precursor via a boc-protected vinylaniline converted to a carbamate. It would have been obvious to one skilled in the art that there are several ways of synthesizing a styrene, via a boc-protected aniline, as disclosed by Zhang, or a nitro benzene, as disclosed by Kung, which would not require protection, since the nitro group is a "protected amine" by reduction to the aniline, at the end of the synthesis, and further, the subsequent steps in the synthesis, would be chosen depending on which starting material, is used, since in both cases, the ultimate goal is to couple the aniline with a pyridine and generate an alkanol, for the final reaction with tosyl chloride to form AV-45.

-----continued in next Supplemental Box-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 09/69741

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

As to Claim 23, Kung discloses a method of producing a radiopharmaceutical composition comprising the steps of reacting the tosylate precursor AV105, of claim 22, with an 18F Fluoride ion in DMSO solution to product 18F-AV-45 (para [0024]; [0117]; [0136]; Scheme 4; Fig 2, Compound 6) isolating and purifying the 18F-AV-45 (para [0167]; [0172]; Scheme 2, compound 6; Scheme 4, Compound 2).

As to Claims 24-25, Kung discloses the method of claim 23, further comprising the step of adding to the radiopharmaceutical ethyl alcohol and ascorbic acid (para [0119]; [0150]). Kung does not disclose the formulation of the 18F radiopharmaceutical in a single embodiment with a particular amount of ethanol and ascorbic acid or ascorbate salt. It would have been obvious to one skilled in the art, without undue experimentation, that ethanol and ascorbic acid are excipients that can be used in the pharmaceutical composition as disclosed by Kung, wherein the ethyl alcohol is a solvent or diluent used in a quantity based on the solubility of the pharmaceutical agent and the ascorbate in form of an acid or salt, used as a buffer is added in quantities sufficient to control the pH of the solution.

Claims 1-25 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

**SÍNTESIS DE ESTIRILPIRIDINAS RADIOMARCADAS CON ^{18}F A PARTIR DE
PRECURSORES DE TOSILATO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
ESTABLES DE ESTAS**

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a los métodos de síntesis de la ^{18}F -
estirilpiridina radiomarcada y su precursor de tosilato. La presente invención se
refiere, además, a las composiciones farmacéuticas estables que comprenden
10 estirilpiridina radiomarcada con ^{18}F .

15 **SECTOR:** Composiciones que comprenden sustancias radiactivas para uso en
terapia.

20

25

30

**SÍNTESIS DE ESTIRILPIRIDINAS RADIOMARCADAS CON ^{18}F A PARTIR DE
PRECURSORES DE TOSILATO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
ESTABLES DE ESTAS**

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad bajo 35 U.S.C. § 119(e) de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos n.º de serie 61/141,885, presentada el 31 de diciembre de 2008, la descripción de la cual se incorpora como referencia en su totalidad.

10

1. Campo de la invención

[0002] La presente invención se relaciona generalmente con los métodos de síntesis de agentes radiomarcados con ^{18}F para obtener imágenes del cerebro y, más específicamente con los métodos de síntesis de la estirilpiridina radiomarcada con ^{18}F y su precursor tosilato y composiciones farmacéuticas estables que comprenden agentes radiomarcados con ^{18}F para obtener imágenes del cerebro.

15

2. Descripción de la materia relacionada

[0003] La enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por el deterioro cognitivo, la pérdida irreversible de la memoria, la desorientación y el deterioro del lenguaje. La AD afecta al 10% de la población mayor de 65 años y al menos al 50% de la población mayor de 85 años. La AD se ha diagnosticado en pacientes tan jóvenes como de 40-50 años de edad, pero debido a que la presencia de la enfermedad es difícil de detectar sin un examen histopatológico del tejido cerebral, el tiempo de inicio en los sujetos vivos se desconoce.

20

25

[0004] En la actualidad, el único medio de diagnosticar definitivamente la AD es a través del examen del tejido cerebral, que por lo general se realiza en la autopsia post mortem. Durante la autopsia, los médicos forenses examinan el tejido cerebral para el exceso de placas neuríticas (neuritic plaques, NP), compuestas por depósitos del péptido β -amiloide y ovillos neurofibrilares (neurofibrillary tangles, NFT) formados por filamentos de proteínas tan altamente fosforiladas, ya que estas características distinguen la patogénesis de la AD. Los depósitos de amiloide se forman por la agregación de los péptidos amiloides, seguido por la combinación adicional con otros agregados y/o péptidos amiloides. Los agregados fibrilares de los péptidos amiloides, A β 1-40 y A β 1-42, son los principales metabolitos de péptidos

30

derivados de la proteína precursora de amiloide que se encuentran en las NP y en los depósitos cerebrovasculares de amiloides en pacientes con AD.

[0005] La enfermedad de Parkinson (Parkinson's Disease, PD) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por el temblor en reposo, la bradicinesia, la rigidez muscular y la inestabilidad postural. La PD generalmente se desarrolla después de la edad de 60 años, aunque el 15% de los pacientes diagnosticados son menores de 50 años. El antecedente familiar de la enfermedad de Parkinson es un factor etiológico para el 5-10% de los pacientes diagnosticados con la enfermedad, sin embargo, solo en el 1% de los casos se demostró que era claramente familiar. Se estima que 1,5 millones de estadounidenses viven actualmente con la PD.

[0006] La demencia con cuerpos de Lewy (Dementia with Lewy Bodies, DLB) es una enfermedad cerebral progresiva con síntomas que oscilan entre varios grados de manifestación. Estos síntomas incluyen demencia progresiva, dificultades de movimiento parkinsoniano, alucinaciones y aumento de la sensibilidad a los fármacos neurolépticos. Al igual que con la AD, la edad avanzada se considera como el mayor factor de riesgo de la DLB, con promedio de inicio generalmente entre las edades de 50-85. Además, la causa del 20% de todos los casos de demencia es la DLB y más del 50% de los pacientes con PD desarrollan "la demencia de la enfermedad de Parkinson" (Parkinson's Disease Dementia, PDD), un tipo de DLB. Es posible que la DLB ocurra sola o en combinación con otras anormalidades cerebrales, que incluyen aquellas involucradas en la AD y la PD, como se mencionó anteriormente. En la actualidad, un diagnóstico concluyente de la DLB solo es posible después de la autopsia post mortem.

[0007] La PD y la DLB comparten una etiología de deficiencia de dopamina que se correlaciona con la muerte de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. La causa de la muerte neuronal dopaminérgica en la PD es incierta, aunque parece que agregados de α -sinucleína en el cerebro se pueden asociar con pérdidas de neuronas dopaminérgicas en el estriado. También se reconoce que en la DLB, los depósitos anormales de proteínas que contienen α -sinucleína, que se conocen como "cuerpos de Lewy", son la causa de la muerte de las neuronas dopaminérgicas. Los cuerpos de Lewy se producen, sobre todo, en la sustancia negra y en las secciones del locus cerúleo del tallo cerebral, y también en las regiones subcorticales y corticales del cerebro. Debido a esta localización particular

en el cerebro, los cuerpos de Lewy pueden interferir con la producción de acetilcolina, lo que causa la interrupción de la percepción y del proceso de pensamiento y afectan el comportamiento. Los cuerpos de Lewy se consideran un tipo de placa neurítica (NP), ya que se componen de agregados de los depósitos de la proteína α -sinucleína.

[0008] La etiología de la neurodegeneración también puede consistir en una mezcla de patologías que incluyen un componente de déficit microvascular o de perfusión en el cerebro. Por ejemplo, una enfermedad que se conoce comúnmente como "demencia mixta" a menudo comprende tanto el déficit de perfusión y la patología de la placa amiloide. El término "demencia mixta" tiene varios significados, pero el término se usa comúnmente para referirse a la coexistencia de la AD y la demencia vascular (vascular dementia, VaD), en particular cuando numerosos microtrombos en el sistema vascular del cerebro causan la VaD. Aunque se sabe poco acerca de la verdadera prevalencia de la demencia mixta, esta forma de neurodegeneración es clínicamente importante porque la combinación de la AD y la VaD pueden tener un mayor impacto en el cerebro que cualquiera de las condiciones de forma independiente. La demencia mixta es tradicionalmente muy difícil de diagnosticar. Los síntomas son similares a los de la AD o la VaD o una combinación de las dos.

[0009] La presencia de depósitos de amiloide en el cerebro puede ser característica de muchas otras enfermedades, que incluyen pero no se limitan a, fiebre mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, mieloma idiopático, polineuropatía amiloide, cardiomiopatía amiloide, amiloidosis sistémica neurítica, polineuropatía amiloide, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, síndrome de Down, tembladera, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Kuru, síndrome de Scheinker-Gerstamnn-Straussler, carcinoma medular de tiroides, amiloidosis auricular aislada, amiloidosis β_2 -microglobulina en pacientes en diálisis, miositis por cuerpos de inclusión, depósitos de β_2 -amiloide en la enfermedad de desgaste muscular, e insulinooma de los islotes de Langerhans en la diabetes de Tipo II.

[0010] Debido a la función de la presencia de placas neuríticas (NP) en el diagnóstico de la enfermedad neurodegenerativa, hay un interés en el desarrollo de ligandos radiomarcados que se unan y permitan la obtención de imágenes de dichas anomalías mediante el uso de las metodologías actuales. Algunos agentes comunes

para la obtención de imágenes incluyen el [^{11}C]PIB, [^{11}C] 4-N-metilamino-4'-hidroxi-estilbeno (SB-13), [^{18}F]FDDNP y [^{123}I]IMPY.

[0011] El [^{18}F]AV-45 (^{18}F -AV-45"), ((E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi) piridina-3-il)vinil)-N-metilbencenamina, es un radiofármaco para la obtención de imágenes de agregados amiloides en el cerebro mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) (véase, por ejemplo, Choi, SR, y otros, *J Nucl Med*, 50(11), 1887-1894, 2009). El ^{18}F -AV-45 contiene el radioisótopo F-18, el cual, debido a los 110 minutos de desintegración de su vida media radiactiva, se puede fabricar en una ubicación centralizada y enviarlo dentro de un radio de 4 a 8 horas a los centros de obtención de imágenes que realizan las imágenes cerebrales por PET. Este esquema de producción y distribución de ^{18}F -AV-45, y para otros compuestos amiloideos radiomarcados con F-18 para la obtención de imágenes, requiere que el radiofármaco se produzca el mismo día en que se lleva a cabo la detección por PET, debido a la desintegración radiactiva del isótopo F-18. Por lo tanto, resultan varios requisitos: primero, el ^{18}F -AV-45 radiactivo se debe producir en un corto período de tiempo a partir de un compuesto intermedio estable (conocido como el "precursor"); segundo, el radiofármaco ^{18}F -AV-45 se debe producir con un rendimiento radioquímico razonable (por ejemplo, >10%) a partir de la reacción del precursor con el ion fluoruro F-18; y tercero, el ^{18}F -AV-45 debe estar en un medio de solución que proporcione una solubilidad adecuada de los radiofármacos, así como de su contraparte no radiactiva (^{19}F -AV-45, que siempre está presente en un nivel bajo debido a la estabilidad de F-19 en el entorno de fabricación), así como las propiedades de estabilización para inhibir la descomposición radiolítica del compuesto.

[0012] El etanol generalmente se reconoce como una ayuda adecuada para la solubilización de los fármacos lipofílicos, incluyendo los fármacos radiofármacos (véase, por ejemplo, C. Lemaire, y otros, *J Label Compd and Radiopharm*, 42, 63-75, 1999). El ácido ascórbico o las sales de ascorbato se usaron anteriormente como ayuda para inhibir la radiolisis de radiofármacos (véase, por ejemplo, Tofe AJ, y otros, *J. Nucl Med*, 17, 820-825, 1976; Knapp, FF y otros, *Anticancer Res.*, 17, 1783-1795, 1997; Liu S, y otros, *Bioconj Chem.*, 14, 1052-1056, 2003), incluyendo los radiofármacos de F-18, véase, por ejemplo, Firnau G, y otros, *J Nucl Med.*, 25, 1228-1233, 1984). Sin embargo, el uso de sales de ascorbato en una solución acuosa de etanol como un medio preferido para la solubilización y estabilización de un

radiofármaco de F-18 para obtener imágenes del cerebro, tales como el ^{18}F -AV-45, es nuevo.

[0013] El uso de un precursor que contiene un grupo tosilato para la reacción con el fluoruro F-18 en la producción de radiofármacos que contienen F-18 se describió previamente (véase, por ejemplo, Zhang W, y otros, *Nucl Med Biol* 34, 89-97, 2007). Sin embargo, un proceso sintético eficiente para la producción de cantidades más grandes (*es decir*, >10 g) de los precursores de tosilato (referido en la presente como "AV-105") no se describió anteriormente. Cada una de las publicaciones citadas en la presente se incorpora como referencia en sus totalidades respectivas, en la medida en que esas referencias no sean incompatibles con las enseñanzas explícitas de esta especificación.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0014] Las modalidades de la invención se refieren a una composición radiofarmacéutica para la obtención de imágenes de enfermedades neurodegenerativas del cerebro por tomografía por emisión de positrones (PET), que comprende una cantidad efectiva de un compuesto radiomarcado con ^{18}F , aproximadamente 1,0% a aproximadamente 20% (v/v) de alcohol etílico, y al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de ácido ascórbico o una sal de este. En varias modalidades, el compuesto radiomarcado con ^{18}F es capaz de unirse a una diana patológica en el cerebro de un paciente. La diana patológica puede incluir una concentración anormal de una proteína, péptido u oligonucleótido nativo o patológicamente alterado; β -amiloide; α -sinucleína; o transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2).

[0015] De acuerdo con algunos aspectos de la invención, el compuesto radiomarcado con ^{18}F es un derivado de la estilipiridina. En varios aspectos, el compuesto radiomarcado con ^{18}F es ((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)-*N*-metilbencenamina) (^{18}F -AV-45). En algunas modalidades, el ^{18}F -AV-45 se produce a partir de un precursor de tosilato. En otros aspectos, el compuesto radiomarcado con ^{18}F en la composición radiofarmacéutica es el (2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3-[^{18}F]fluoropropoxi)-3-isopropil-10-metoxi-11*b*-metil-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ol (" ^{18}F -AV-133"). En aún otros aspectos, el compuesto radiomarcado con ^{18}F es un derivado de la dihidrotetrabenazina (dihydrotetrabenazine, DTBZ).

[0016] La composición radiofarmacéutica de algunas modalidades incluye una concentración de alcohol etílico en el intervalo de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 15,0% (v/v). Otras modalidades incluyen una concentración de ácido ascórbico o sal de este en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v). El pH de la composición radiofarmacéutica se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8,0. En modalidades preferidas, la pureza de la composición radiofarmacéutica es mayor o igual a aproximadamente 90% cuando se mide al menos aproximadamente 4 horas después del final de la síntesis (end-of-synthesis, EOS).

[0017] La composición radiofarmacéutica se puede usar en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas tales como, por ejemplo, demencia, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), demencia vascular (VaD) y combinaciones de estas.

[0018] Otras modalidades de la invención se refieren a una composición radiofarmacéutica para la obtención de imágenes del cerebro por la tomografía por emisión de positrones (PET), que comprende una cantidad efectiva de un compuesto radiomarcado con ^{18}F , al menos aproximadamente 1,0% (v/v) de alcohol etílico, y al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de una sal de ascorbato, en donde el compuesto radiomarcado con ^{18}F se descompone menos de aproximadamente 10% a partir del final de la síntesis a aproximadamente 12 horas después del final de síntesis.

[0019] En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el diagnóstico de una enfermedad neurodegenerativa en un paciente que comprende las etapas de administrar a un paciente una composición radiofarmacéutica capaz de unirse a una diana asociada a una enfermedad neurodegenerativa, en donde dicha composición radiofarmacéutica incluye una cantidad efectiva del compuesto radiomarcado con ^{18}F , al menos aproximadamente 1,0% (v/v) de alcohol etílico, y al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de ascorbato sódico; obtener la imagen de al menos una porción del cerebro del paciente que incluye una región en donde se espera que la diana esté colocada; y detectar la diana. La etapa de obtener las imágenes se puede realizar mediante el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET), PET con imágenes simultáneas de tomografía computarizada (PET/CT), PET con imágenes simultáneas de resonancia magnética (PET/MRI) o una combinación de estas.

[0020] En aún otra modalidad de la invención, se proporciona un método para producir una composición radiomarcada con ^{18}F capaz de unirse al β -amiloide que incluye las etapas de sintetizar un precursor de tosilato, realizar la fluoración nucleofílica con ^{18}F del precursor de tosilato en una solución de dimetilsulfóxido (dimethylsulfoxide, DMSO) para proporcionar un radiofármaco ^{18}F , y formular el radiofármaco ^{18}F en una solución acuosa de alcohol etílico que contiene ácido ascórbico o una sal de este, en donde el alcohol etílico está presente en una concentración mínima de aproximadamente 1,0% (v/v) y la concentración mínima del ácido ascórbico o su sal es aproximadamente 0,1% (p/v) en la composición farmacéutica radiomarcada con ^{18}F final.

[0021] En otra modalidad, se proporciona un método de producir el precursor de tosilato del ^{18}F -AV-45, el (E)-2-(2-(2-(5-(4-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridina-2-iloxi)etoxi)etil 4-metilbenceno sulfonato ("AV-105"). Este método incluye las etapas de (i) preparar un compuesto de vinilanilina protegido con mono Boc; (ii) convertir el compuesto de vinilanilina a un derivado metil, t-butil carbamato; (iii) reaccionar 2-halo 5-yodopiridina con trietilenglicol; (iv) reaccionar el derivado metil, t-butil carbamato de la etapa (ii) con el compuesto resultante de la etapa (iii) para producir el (E)-*tert*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato, y (v) reaccionar el (E)-*tert*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato con cloruro de tosilo para formar el AV-105.

[0022] En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un método para producir una composición radiofarmacéutica que incluye reaccionar el precursor de tosilato AV-105 con un ion fluoruro ^{18}F en solución de dimetilsulfóxido (DMSO) u otro solvente aprótico de alto punto de ebullición para producir el ((E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-fluoro)etoxi [^{18}F])etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)-N-metil bencenamina) (^{18}F -AV-45); aislar el ^{18}F -AV-45 y purificar el ^{18}F -AV-45. El método para producir la composición radiofarmacéutica puede incluir, además, la etapa de formular el ^{18}F -AV-45 en una solución que contiene aproximadamente 1,0% a aproximadamente 15% (v/v) de alcohol etílico y aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de una sal de ascorbato. En modalidades particulares de la invención, la sal de ascorbato es ascorbato de sodio y la concentración es de aproximadamente 0,5% (p/v).

[0023] El resumen anterior no pretende describir cada modalidad ilustrada o cada implementación de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0024] Para una mejor comprensión de la descripción, se debe hacer referencia a las figuras siguientes, en las cuales:

5 [0025] la **Figura 1** muestra un esquema de la síntesis del precursor de tosilato AV-105 y la síntesis del ^{19}F -AV-45 no-radiactivo a partir de *p*-toluensulfonato de acuerdo con una modalidad de la invención;

[0026] la **Figura 2** muestra un método alternativo para la síntesis del precursor de tosilato AV-105 de acuerdo con otra modalidad de la invención; y

10 [0027] la **Figura 3** representa un método de radiosíntesis de un aspecto de la invención que usa un precursor de tosilato para producir el radiofármaco ^{18}F -AV-45 que se une al β -amiloide.

DESCRIPCIÓN DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

15 [0028] Esta invención no se limita a la composición particular o metodologías descritas, ya que estas pueden variar. Además, la terminología que se usa en la descripción describe solamente versiones particulares o modalidades y no pretende limitar el alcance de la invención. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que comúnmente se entiende por alguien con experiencia en la materia.
20 En caso de conflicto prevalecerá la descripción de la patente, incluyendo las definiciones.

[0029] Tal como se usa en la presente, las formas del singular "un", "uno" y "el/la" incluyen la referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

25 [0030] Tal como se usa en la presente, el término "aproximadamente" significa más o menos 10% del valor numérico del número a menos que se describa de otra manera.

30 [0031] "Administrar" cuando se usa junto con un agente de diagnóstico, tal como, por ejemplo, un radiofármaco, significa administrar directamente en o sobre un tejido diana o administrar el radiofármaco sistémicamente a un paciente a través del cual se usa el agente de diagnóstico para obtener la imagen del tejido o una patología asociada con el tejido diana. "Administrar" una composición se puede llevar a cabo por inyección, infusión, o por cualquiera método en combinación con otras técnicas conocidas.

[0032] Los términos “comprende”, “contiene”, “tiene” o “incluye” y sus conjugaciones, como se usan en la presente, significan “incluye, pero no necesariamente se limita a”.

5 [0033] Una “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva”, como se usa en la presente, se refiere a la cantidad del radiofármaco emisor de positrones que se traduce en una señal de radiación gamma suficiente para obtener de manera adecuada la imagen de la diana biológica de interés en el cerebro de un individuo con una sospecha de enfermedad neurodegenerativa.

10 [0034] El término “al final de la síntesis” o “EOS”, como se usa en la presente, significa el final de la radiosíntesis. Este es el punto de tiempo en el que el proceso de radiosíntesis, para su completamiento, incluye cualquier etapa de purificación necesaria para el aislamiento del radiofármaco.

15 [0035] El término “solvente aprótico de alto punto de ebullición”, como se usa en la presente, se define como un solvente aprótico con un punto de ebullición de al menos aproximadamente 140 °C a una (1) atm.

[0036] Los términos “patología” o “patológicos”, como se usan en la presente, se refieren a un proceso biológico alterado que puede estar, por ejemplo, relacionado con la producción anormal de proteínas, péptidos, ARN y otras sustancias asociadas con un proceso de enfermedad.

20 [0037] Tal como se usa en la presente, los términos “paciente” y “sujeto” se refieren a cualquier organismo vivo a los cuales se administran los compuestos descritos en la presente y cuya actividad cerebral se debe medir junto con la realización de los métodos de análisis de la invención. Los pacientes y/o sujetos pueden incluir, pero no se limitan a, todos los mamíferos no humanos, primates o humanos. Estos pacientes y/o sujetos pueden o no exhibir signos, síntomas o patologías de uno o más estados de la enfermedad en particular.

25 [0038] El término “diana” cuando se usa junto con un agente de diagnóstico, tal como el radiofármaco de la presente invención, se refiere al tejido u otro material asociado a la patología para la que se desea la localización del agente radiofarmacéutico o de diagnóstico. Las dianas podrían incluir, pero no se limitan a, células enfermas, agentes patógenos, material infeccioso u otros materiales indeseables en un paciente, como las proteínas, péptidos, ARN o ADN anormales o los receptores normalmente expresados que se alteran en un proceso de enfermedad.

[0039] En términos generales, tal como se usa en la presente, el término "tejido" se refiere a toda agrupación de células especializadas similares que se unen en el desempeño de una función determinada.

5 [0040] Varias modalidades de la invención proporcionan un método para la síntesis de un agente radiomarcado con ^{18}F a partir de un precursor de tosilato, para obtener imágenes, y una composición farmacéutica de un medicamento estable que comprende tal agente radiactivo con ^{18}F para obtener imágenes.

10 [0041] Ciertas modalidades de la invención se refieren a una composición radiofarmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto radiomarcado con ^{18}F , tal como una estirilpiridina radiomarcada con ^{18}F o un derivado de la dihidrotetrabenazina marcada con ^{18}F (DTBZ), en una solución que contiene aproximadamente 1,0% a aproximadamente 30% (p/v) de alcohol etílico, y al menos aproximadamente 0,1% (p/v), de ascorbato de sodio. Otras modalidades de la invención se refieren a una composición radiofarmacéutica que comprende
15 una cantidad efectiva de un compuesto radiomarcado ^{18}F en una solución para inyección intravenosa que contiene aproximadamente 1,0% a aproximadamente 20% (v/v) de alcohol etílico, y al menos aproximadamente 0,1 % (p/v) de ascorbato de sodio con un pH de entre aproximadamente 4,5 y 8,0. Esta composición radiofarmacéutica es una solución transparente, sin materia insoluble, que es
20 estable durante al menos 6 horas después de la producción en concentraciones hasta 100 mCi/ml (37 a 3700 MBq/ml) o más del radiofármaco F-18.

[0042] La composición radiofarmacéutica parenteral de las modalidades de la invención puede contener un compuesto radiomarcado F-18 que es capaz de unirse a una diana patológica en el cerebro de un paciente, tal como, por ejemplo,
25 una concentración anormal de una proteína, un péptido o un oligonucleótido nativos o patológicamente alterados, β -amiloide, α -sinucleína, o a una diana endógena que se expresa normalmente y que se afecta en presencia de ciertos trastornos degenerativos tales como el transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) en la enfermedad de Parkinson (PD), la demencia con cuerpos de Lewy (DLB) o la
30 diabetes.

[0043] Varias modalidades de la invención proporcionan composiciones radiofarmacéuticas con características que incluyen: una alta afinidad y selectividad por la diana, bajo peso molecular (<400 g/mol), lipofilicidad mediana (log P en el intervalo de 1-3) para garantizar la captación cerebral inicial alta con rápida

eliminación, grupos funcionales de la molécula para la introducción de radionúclidos emisores de positrones, tales como, por ejemplo, ^{11}C o ^{18}F , alta estabilidad en el cerebro, así como ausencia de captación cerebral de los metabolitos generados periféricamente del compuesto marcador y alta disponibilidad del compuesto

5 indicador para los centros clínicos.

[0044] El uso de los agentes marcados con ^{18}F para la obtención de imágenes de la invención proporcionan muchas ventajas logísticas debido a la vida media relativamente grande del ^{18}F ($t_{1/2} = 110$ min) en comparación con otros radioisótopos, tales como, por ejemplo, ^{11}C ($t_{1/2} = 20$ min). La vida media de ^{18}F

10 relativamente grande es ventajosa ya que proporciona más tiempo para la eliminación del trazador unido de manera no específica con menos pérdida de potencia de la señal debido a la desintegración radiactiva.

[0045] En ciertas modalidades de la invención, el compuesto radiomarcado ^{18}F en la composición radiofarmacéutica comprende un compuesto radiomarcado

15 ^{18}F , que es capaz de unirse a los agregados amiloides para su uso en la obtención de imágenes del cerebro por la tomografía por emisión de positrones (PET). En varios aspectos, el compuesto radiomarcado ^{18}F es el ((E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)-N-metil bencenammina) (" ^{18}F -AV-45"). En algunas modalidades, el ^{18}F -AV-45 se produce a partir de un precursor de tosilato.

20 En otras modalidades de la invención, el compuesto radiomarcado ^{18}F es un derivado de dihidrotetrabenazina (DTBZ). En aún otros aspectos, el compuesto radiomarcado ^{18}F en la composición radiofarmacéutica es el (2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3-[^{18}F]fluoropropoxi)-3-isopropil-10-metoxi-11*b*-metil-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido [2,1-*a*]isoquinolin-2-ol (" ^{18}F -AV-133").

25 [0046] En aún otra modalidad de la invención, se proporciona una composición radiofarmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto radiomarcado ^{18}F , al menos aproximadamente 1,0% (p/v) de alcohol etílico, y al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de la sal de ascorbato (por ejemplo, ascorbato de sodio), en donde la composición radiofarmacéutica conserva una

30 pureza radioquímica del radiofármaco deseado de $\geq 90\%$ en un período de al menos 4 horas después de la radiosíntesis, y más preferiblemente en un período de hasta 8 horas después de radiosíntesis.

[0047] La composición radiofarmacéutica de ciertas modalidades incluye el alcohol etílico en un intervalo de concentración de aproximadamente 1,0% a

aproximadamente 15,0% (v/v) y sal de ascorbato (por ejemplo, ascorbato de sodio u otra sal de ácido ascórbico) en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v). En ciertas modalidades de la invención, el ascorbato de sodio se usa a una concentración de 0,5% (p/v). El pH de la composición se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8,0. En algunas modalidades, la pureza del radiofármaco es al menos 90% cuando se mide al menos aproximadamente 2 horas después del final de la síntesis (EOS). En modalidades preferidas, la pureza de la composición radiofarmacéutica es de al menos 90% cuando se mide al menos aproximadamente 4 horas después de EOS.

[0048] En otra modalidad de la invención se proporciona un método para producir una composición radiomarcada con ^{18}F capaz de unirse al β -amiloide, que incluye sintetizar un precursor de tosilato; realizar la fluoración ^{18}F nucleofílica del precursor de tosilato; formular el precursor de tosilato fluorado ^{18}F en una solución acuosa; añadir alcohol etílico para alcanzar una concentración mínima de aproximadamente 1,0% (p/v) en la composición final de estirilpiridina radiomarcada con ^{18}F ; y añadir ascorbato de sodio para lograr una concentración mínima de aproximadamente 0,1% (p/v) en la composición final de estirilpiridina radiomarcada con ^{18}F .

[0049] En otra modalidad, se proporciona un método para producir el precursor de tosilato del ^{18}F -AV-45, (*E*)-2-(2-(2-(5-(4-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridina-2-iloxi)etoxi)etoxi)etil 4-metilbenceno sulfonato ("AV-105"). Este método incluye las etapas de (i) preparar un compuesto de vinilanilina protegido con mono Boc; (ii) convertir el compuesto de vinilanilina de (i) a un derivado N-metil, t-butil carbamato, (es decir, N-metil, N-Boc); (iii) reaccionar 2-halo 5-yodopiridina (en algunas modalidades halo = cloro o bromo) con trietilenglicol; (iv) reaccionar el derivado N-metil, N-Boc de la etapa (ii) con el compuesto resultante de la etapa (iii) para producir el (*E*)-*tert*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)fenil(metil) carbamato; y (v) reaccionar el (*E*)-*tert*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)fenil(metil) carbamato con cloruro de tosilo para formar AV-105.

[0050] En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para producir una composición radiofarmacéutica que incluye reaccionar el precursor de tosilato AV-105 con un ion de fluoruro ^{18}F en DMSO u otro solvente aprótico de alto

punto de ebullición para producir el ((E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)-N-metil bencenammina) ("¹⁸F-AV-45"); aislar el ¹⁸F -AV-45; y purificar el ¹⁸F-AV-45. El método para producir la composición radiofarmacéutica puede incluir, además, la etapa de formular el ¹⁸F-AV-45 en una
5 solución que contiene aproximadamente 1,0% a aproximadamente 15% (v/v) de alcohol etílico y aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% o más (p/v) de ascorbato de sodio u otra sal de ascorbato. En modalidades particulares de la invención, la concentración de ascorbato de sodio es de 0,5% (p/v).

[0051] En otra modalidad de la invención, se proporciona una composición
10 radiofarmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto radiomarcado con ¹⁸F, al menos aproximadamente 1,0% (v/v) de alcohol etílico, y al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de ascorbato de sodio, en donde la composición del radiofármaco se descompone a una velocidad que se mide in vitro y que corresponde sustancialmente con la siguiente: (a) de aproximadamente 0,01 a
15 aproximadamente 5% de la descomposición total después de 2 horas de medición; (b) de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% de la descomposición total después de 10 horas de medición; (c) de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20% de la descomposición total después de 15 horas de medición, y (d) no más de aproximadamente 25% de la descomposición total
20 después de 24 horas de medición.

[0052] En ciertas modalidades, la invención consiste en métodos de síntesis de un precursor de tosilato estirilpiridina radiomarcado con ¹⁸F, el AV-105 (que se muestra en la **Figura 1**). El método de síntesis de AV-105 usa un tosilato primario en lugar de un mesilato primario como grupo activo de partida. El uso del precursor
25 de tosilato es beneficioso para la radiofluorinación, al menos por la razón de que el tosilato generado durante la reacción de radiofluorinación se elimina fácilmente por medios cromatográficos del producto para la obtención de imágenes radiomarcado con ¹⁸F. La **Figura 1** representa una síntesis inicial de AV-105 y una síntesis de AV-45 frío en una modalidad de la invención. El uso de *p*-toluenosulfonato (tosilato)
30 como un grupo líder activo elimina la necesidad del metansulfonato (mesilato), que no se prefiere por las propiedades genotóxicas del ácido metanosulfónico, un producto secundario que se forma cuando se usa mesilato. Además, el ácido *p*-toluenosulfónico es más fácil de detectar que el ácido metanosulfónico y por lo tanto se puede purificar más fácilmente mediante el uso de la cromatografía líquida con

detección UV. Como se muestra además en la **Figura 1**, la 4-dimetilaminopiridina (dimethylaminopyridine, DMAP) está incluida en la etapa de protección con Boc (6 a 7) y la etapa de tosilación (8) para producir AV-105. La inclusión de DMAP en la etapa de tosilación resulta en una reducción en la cantidad de tiempo requerido para la conversión completa del material de partida. La presencia de DMAP también inhibe la descomposición en tiempos de reacción prolongados. Esta síntesis es capaz de producir pequeñas (*por ejemplo*, gramo) cantidades de AV-105, sin embargo, no fue fácilmente escalable para la producción de 50 gramos o cantidades más grandes de AV-105.

10 [0053] Un método alternativo de síntesis para el AV-105 se ilustra en la **Figura 2**. Este método de síntesis convergente usa cloruro de *p*-toluenosulfonilo en lugar del cloruro de metanosulfonilo típico para generar un pseudo-haluro. El uso de la reacción de Heck, como se muestra en la **Figura 2** aumenta la convergencia de la síntesis, haciendo de esta forma la síntesis más eficiente y conduciendo a rendimientos superiores. Sin embargo, los rendimientos reportados en las **Figuras 1** y **2** son solamente para fines ilustrativos y no representan los rendimientos máximos obtenibles. Como puede apreciar alguien con experiencia en la materia, los métodos de síntesis para la producción de AV-105 que se describen en la presente se pueden optimizar aún más por el uso de técnicas de purificación que se aplican a los reactivos intermedios o al propio AV-105. Estas técnicas pueden incluir, por ejemplo, la recristalización, extracción por solvente-solvente o métodos de separación en columna cromatográfica capaces de eliminar pequeñas cantidades de impurezas reactivas o los productos secundarios de la reacción. Sin embargo, los métodos descritos en la presente son capaces de producir AV-105 con un rendimiento global de 40% o mayor con una pureza mayor de 95%.

25 [0054] La radiosíntesis de una modalidad de la invención mediante el uso de un tosilato de alquil primario para producir el radiofármaco ^{18}F -AV-45 que se une al α -amiloide se muestra en la **Figura 3**. Después del proceso de radiomarcaje de los aspectos de la invención, el ^{18}F -AV-45 (etiquetado como Fórmula II en la **Figura 3**) se formula en una solución salina. En algunas modalidades, la solución salina comprende al menos aproximadamente 1,0% (v/v) de alcohol etílico y al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de ascorbato de sodio y tiene un pH entre 4,5 y 8,0. En otras modalidades, la concentración de alcohol etílico se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 10,0% (v/v) y la concentración de

ascorbato de sodio se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v). Sin ánimo de estar limitado por la teoría, la presencia de ascorbato de sodio reduce al mínimo la radiolisis durante la purificación del ^{18}F -AV-45 crudo y en el diluyente producto final para aumentar la estabilidad y la vida útil. En una modalidad de la invención, el ascorbato de sodio se usa a una
5 concentración de 0,5% (p/v).

[0055] En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para la detección de una enfermedad neurodegenerativa en un paciente, que incluye administrar al paciente una composición radiofarmacéutica capaz de unirse a una
10 diana asociada a una enfermedad neurodegenerativa, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto amiloide radiomarcado con ^{18}F para la obtención de imágenes, tal como el ^{18}F -AV-45, o un radiofármaco alternativo marcado con F-18 que se une al amiloide, con aproximadamente 1,0% a 15% (v/v) de alcohol etílico, y aproximadamente 0,1% a 1% (p/v) de ascorbato de sodio; obtener la imagen de una
15 porción del paciente que comprende una región del paciente en donde debería estar colocada la diana; y detectar la diana. La región del paciente puede incluir al menos una porción del cerebro.

[0056] La composición radiofarmacéutica se puede usar en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas tales como, por ejemplo, demencia, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), demencia vascular (VaD) y combinaciones de estas.
20

[0057] La composición farmacéutica radiomarcada con ^{18}F de las modalidades de la invención se puede administrar por cualquier método conocido en la materia. Por ejemplo, en un aspecto particular, la composición radiofarmacéutica se puede administrar por inyección. En particular, los métodos de administración
25 pueden incluir, pero no se limitan a, inyección intravascular, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección subcutánea, e inyección intramuscular. La composición farmacéutica radiomarcada con ^{18}F también se puede administrar en forma de dosificación unitaria, *por ejemplo*, como la administración intravenosa. En
30 algunas modalidades, la composición radiofarmacéutica se puede preparar en una jeringa de dosis unitaria que contiene una cantidad apropiada del radiofármaco.

[0058] Con el fármaco radiomarcado con ^{18}F de varias modalidades de la invención se pueden obtener imágenes mediante el uso de cualquier técnica adecuada de las que se conocen en la materia, incluyendo la tomografía por

emisión de positrones (PET), tomografía computarizada por emisión de fotón único (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT), PET con imágenes simultáneas de tomografía computarizada (PET/TC), PET con imágenes simultáneas de resonancia magnética (PET/MRI) o una combinación de estas.

- 5 [0059] Las composiciones de radiofármaco ^{18}F de las modalidades de la invención poseen alta pureza radioquímica y alto rendimiento radiosintético. La vida útil de los fármacos radiomarcados con ^{18}F puede variar entre las modalidades y puede depender de varios aspectos del procedimiento. En general, la vida útil de los fármacos radiomarcados con ^{18}F es mayor de 8 horas después de la producción
- 10 cuando se formulan en las composiciones que se describen en la presente. Ciertas modalidades de la invención proporcionan, además, una formulación del compuesto marcado con ^{18}F que es segura para su administración a humanos y estable a la radiolisis u otra degradación química en un período de tiempo (*por ejemplo*, hasta 8-10 horas) de traslado a los hospitales u otros centros de obtención de imágenes.
- 15 Por ejemplo, en una modalidad, una composición radiofarmacéutica de ^{18}F -AV-45 que comprende alcohol etílico y ascorbato de sodio mantiene la estabilidad (mayor que 90% RCP) hasta 20 horas posteriores a la producción.

EJEMPLOS

- [0060] Con el fin de que la invención descrita en este documento se pueda
- 20 entender de manera más eficiente, se proporcionan los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitación de la invención de alguna manera.

Ejemplo 1.0. Síntesis del precursor de tosilato AV-105 para ^{18}F -AV-45.

- [0061] La ruta sintética para el escalado de la síntesis del precursor de
- 25 tosilato (*E*)-2-(2-(2-(5-(4-(*tert*-butoxicarbonilo (metil)amino)estiril)piridina-2-ilotismo)etoxi)etoxi)etil 4-metilbenceno sulfonato ("AV-105") de ((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)-*N*-metil bencenamina) (" ^{18}F -AV-45") de acuerdo con una modalidad de la invención se muestra en la **Figura 2**. La vinilanilina **10** protegida con mono-Boc se preparó por agitación vigorosa de la
- 30 vinilanilina con dicarbonato de di-*tert*-butil en agua a temperatura ambiente durante 2 horas. La vinilanilina **10** protegida con mono-Boc se precipitó y se filtró para proporcionar un rendimiento de 98%, la que se usó sin purificación adicional. La metilación del intermedio mediante el uso del hidruro de sodio y yoduro de metilo en dimetilformamida (DMF) dio el producto crudo *tert*-butil (4 vinil fenil) carbamato **11**

(88% de rendimiento), que también se usó sin purificación adicional. La 2-bromo-5-yodopiridina se alquiló con trietilenglicol mediante el uso del *terc*-butóxido de potasio. Al menos 4 eq de trietilenglicol a yodopiridina se usaron para asegurar que el producto monoalquilado 2-(2-(2-(5-yodopiridina-2-iloxi)etoxi)etoxi)etanol **13** fuera el producto principal. El producto monoalquilado **13** (88% de rendimiento) no se purificó y se usó directamente en la etapa d de la reacción. Una reacción de Heck entre el producto crudo **11** y el producto monoalquilado **13** se llevó a cabo usando acetato de paladio, bromuro de tetrabutilamonio y carbonato de potasio en DMF para dar la estilípiridina **14**, la cual se purificó por cromatografía rápida a presión media de Biotage (55% de rendimiento). La tosilación de la estilípiridina **14** se realizó con cloruro de tosilo, trietilamina y DMAP en DCM para obtener AV-105, el cual se purificó por cromatografía rápida a presión media de Biotage. El rendimiento global a partir de 2-bromo-5-yodopiridina fue de 40% (3 etapas).

Ejemplo 1.1. *terc*-butil 4-vinilfenilcarbamato.

[0062] La vinilánilina (3,75 g, 31,4 mmol) y el di-*terc*-butil dicarbonato (7,55 g, 34,6 mmol) se agitaron vigorosamente en agua (23 ml) a temperatura ambiente por dos horas. Los precipitados se filtraron, y la torta del filtro restante se redisolvió en acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener vinilánilina protegida con mono-Boc bruta **5** (6,75 g, 98%) como un sólido rosado, que se puede usar en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 1.2. *terc*-butil metil(4-vinilfenil)carbamato.

[0063] En una atmósfera de nitrógeno, el hidruro de sodio (1,11 g 46,2 mmol) se añadió en DMF anhidro (80 ml) y la suspensión se enfrió a 0 °C mediante el uso de un baño de hielo. La vinilánilina protegida con mono-Boc **10** (6,75 g, 30,8 mmol) disuelta en DMF anhidro (30 ml) se añadió a los 30 minutos a través de un embudo adicional. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y el yoduro de metilo (8,75 g, 61,6 mmol) se añadió en 30 minutos mediante el uso de una jeringa. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla se vertió sobre hielo (200 g) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó de la capa acuosa, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo **11** (6,3 g, 88%) como un aceite de color rojizo.

Ejemplo 1.3. 2-(2-(2-(5-Yodopiridina-2-iloxi)etoxi)etoxi)etanol.

[0064] El *terc*-butóxido de potasio (869 mg, 7,7 mmol) se añadió en porciones a una solución de 2-bromo-5-yodopiridina (2 g, 7,04 mmol) y trietilenglicol (4,23 g, 28,1 mmol) en tetrahidrofurano (tetrahydrofuran, THF) (40 ml). Después, la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente THF. El concentrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) después con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto monoalquilado 2-(2-(2-(5-yodopiridina-2-iloxi)etoxi)etoxi)etanol **13** (2,2 g, 88%) como un aceite amarillento claro que solidificó después de estar toda la noche a temperatura ambiente.

Ejemplo 1.4. (E)-*terc*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato.

[0065] Las parejas de acoplamiento, *terc*-butil metil (4 vinilfenil)carbamato **11** (1,29 g, 5,55 mmol) y 2-(2-(2-(5-yodopiridina-2-iloxi)etoxi)etoxi)etanol **13** (1,96 g, 5,55 mmol), junto con el acetato de paladio (62,3 mg, 0,278 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (5,53 g, 16,65 mmol) y carbonato de potasio (3,83 g, 27,75 mmol) se añadieron al DMF anhidro (80 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 minutos y se calentó a 100 °C durante la noche. El volumen de reacción se redujo 50% bajo vacío y la mezcla se particionó entre acetato de etilo (200 ml) y agua (400 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida de presión media de Biotage (45% de acetato de etilo en hexano y 65% de acetato de etilo en hexano) para dar (E)-*terc*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato **14** (1,4 g, 55%).

Ejemplo 1.5. (E)-2-(2-(2-(5-(4-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)estiril)piridina-2-iloxi)etoxi)etoxi)etil 4-metilbencenosulfonato (AV-105).

[0066] El (E)-*terc*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato **14** (1,3 g, 2,83 mmol) se disolvió en DCM (50 ml), seguido por la adición de cloruro de toluenosulfonil (1,08 g, 5,68 mmol), trietilamina

(0,86 g, 8,49 mmol) y DMAP (24 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó mediante la cromatografía de columna rápida de presión media de Biotage (inicio a partir de 30% de acetato de etilo en hexano y sube hasta 40% de acetato de etilo en hexano) para obtener el compuesto AV-105 (1,5 g, 86%) como un aceite amarillo ligero, claro, que eventualmente solidificó después de pocos días al vacío.

Ejemplo 2.0. Radiosíntesis del ^{18}F -AV-45 a partir del AV-105.

10 [0067] La actividad del fluoruro [^{18}F] se atrapó en un cartucho de intercambio de aniones y se eluyó en el recipiente de reacción mediante el uso de la solución acuosa K.2.2.2- K_2CO_3 (carbonato de potasio y Kryptofix) y CH_3CN . La actividad del eluido se secó al vacío. El fluoruro [^{18}F] se secó aún más por adición de CH_3CN al recipiente del reactor y el azeótropo agua- CH_3CN se evaporó con calentamiento. El
15 AV-105 (1,5 mg en 2,0 ml de DMSO) se añadió al recipiente del reactor. La mezcla del recipiente se calentó a 110-120 °C para la reacción de radiomarcage con el ^{18}F . Una solución de HCl 3M se añadió al recipiente y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 5 minutos para eliminar el grupo N-Boc. Después de enfriar, se añadió una solución de NaOH 1M para la neutralización. La solución se cargó en un
20 cartucho de fase inversa. El ^{18}F -AV-45 crudo, aislado en el cartucho, se lavó con aproximadamente 4 ml de agua para inyección (water for injection, WFI), que contenía 5% p/v de ascorbato de sodio. El ^{18}F -AV-45 se eluyó con 1,5 ml de CH_3CN en un depósito que contenía 2 ml de WFI que contenía 5% p/v de ascorbato de sodio y 1 ml de solvente de cromatografía líquida de alto rendimiento (high
25 performance liquid chromatography, HPLC). El ^{18}F -AV-45 se cargó después en una columna de HPLC semi-preparativa y se sometió a purificación. La fracción de HPLC que contenía el ^{18}F -AV-45 purificado se recogió en un depósito que contenía 20 ml de WFI que contenía 0,5% p/v de ascorbato de sodio. La solución diluida se pasó por un cartucho SEP-PAK® C-18 y el ^{18}F -AV-45 atrapado se lavó con 15 ml de
30 WFI que contenía 0,5% p/v de ascorbato de sodio. El ^{18}F -AV-45 se eluyó del cartucho SEP-PAK® Light C-18 mediante el uso de 1 ml de EtOH (USP) en 9 ml de cloruro de sodio para inyección 0,9% (estéril, USP), que contenía 0,5% p/v de ascorbato de sodio (USP). Después, esta solución se aplicó a través de un filtro de esterilización 0,22 μm en un recipiente estéril de 10 o 30 ml sellado con un

diafragma pre-prensado. El producto farmacéutico ^{18}F -AV-45 se puede diluir con cloruro de sodio de inyección (0,9%, USP, estéril) que contiene NMT 10% v/v EtOH (USP) y 0,5% p/v de ascorbato de sodio (USP).

Ejemplo 3.0. Formulación para la solubilización del ^{18}F -AV-45 y la estabilización del ^{18}F -AV-45.

[0068] La formulación/composición del radiofármaco ^{18}F -AV-45 se evaluó por la solubilidad del ^{19}F -AV-45 no-radioactivo, que también se forma en cantidades de 1-5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante la radiosíntesis del ^{18}F -AV-45 debido a la presencia de pequeñas cantidades de ^{19}F -fluoruro a través de la tubería, válvulas y otras fuentes en el sistema de radiosíntesis. En ausencia de etanol en la composición, se puede observar material particulado debido a la baja solubilidad del ^{19}F -AV-45. Por lo tanto, se evaluó la adición de 10% de etanol a la composición del radiofármaco para determinar si la solubilidad del ^{19}F -AV-45 era suficiente para evitar la posible formación de precipitado. El límite de solubilidad del AV-45 en la composición del producto farmacéutico (10% (v/v) EtOH y 0,5% (p/v) de ascorbato de sodio en 0,9% de cloruro de sodio acuoso) se determinó que era 17 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a temperatura ambiente. Un precipitado visible fue notable en las soluciones con concentraciones ≥ 22 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Las muestras preparadas a concentraciones ≤ 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ se evaluaron mediante el análisis por HPLC después de la centrifugación. Las muestras con ≤ 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ también se probaron después del almacenamiento por una semana a temperatura ambiente. No hubo cambios en la concentración después de una semana de almacenamiento a temperatura ambiente.

[0069] Las composiciones radiofarmacéuticas del ^{18}F -AV-45 de las modalidades de la invención son muy estables a la radiolisis o la degradación química. El ascorbato de sodio se usa para minimizar la radiolisis durante la purificación del ^{18}F -AV-45 y en la solución del producto farmacéutico final para aumentar la estabilidad y la vida útil. El etanol al 1-10% (v/v) en solución acuosa ayuda en la solubilización del ^{18}F -AV-45. Para demostrar la estabilización del ^{18}F -AV-45 en el producto farmacéutico final, las composiciones de la investigación se fabricaron con y sin ascorbato de sodio. Las composiciones se analizaron al final de la síntesis (EOS) mediante el uso de HPLC inversa, equipada con un detector ultra violeta (ultra violet, UV) y un detector de radioquímica. La pureza radioquímica del ^{18}F -AV-45 se controló por HPLC con detección radiométrica y la pureza del ^{19}F -AV-45 se controló por HPLC con detección de UV en el producto farmacéutico por la

normalización del porcentaje de área. Los valores del porcentaje del área, tanto para los análisis radioquímico y ultravioleta se muestran en las Tablas 1 y 2.

5 [0070] En el EOS, la pureza radioquímica de la composición del ^{18}F -AV-45 preparada sin ascorbato de sodio fue de 84% y se descompuso adicionalmente de manera que a las 2 horas la pureza era de 80%. La pureza de la composición del ^{18}F -AV-45 preparada con ascorbato de sodio fue significativamente mayor. En el EOS, la pureza fue de 96% con descomposición insignificante a las 2 horas después del EOS (pureza de 95%).

Tabla 1. Análisis del porcentaje de pureza radioquímica de la inyección de ¹⁸F-AV-45 al final de la síntesis (EOS).

Analitos radioactivos	<u>AV4520080304</u> Fabricado sin ascorbato de sodio (444 MBq/ml)		<u>AV4520080603</u> Fabricado con ascorbato de sodio (1036 MBq/ml)	
	EOS	2-horas post EOS	EOS	2-horas post EOS
% de pureza de ¹⁸ F AV-45	84%	80%	96%	95%
desconocida 1 (RRT =0,25)	ND	ND	2%	3%
desconocida 2 (RRT = 0,31)	2%	4%	ND	ND
desconocida 3 (RRT =0,36)	ND	ND	2%	2%
desconocida 4 (RRT =0,40)	14%	16%	ND	ND

5 [0071] El ascorbato de sodio tuvo un efecto similar en la estabilización de ¹⁹F-AV-45 y redujo al mínimo la formación de impurezas no radiactivas detectadas por UV, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Análisis de pureza por UV del ¹⁹F-AV-45 en la inyección del ¹⁸F-AV-45 por porcentaje de área al final de la síntesis (EOS) y 2 horas después del EOS.

Analitos UV a 350 nm	<u>AV4520080304</u> Fabricado sin ascorbato de sodio (444 MBq/ml)		<u>AV4520080603</u> Fabricado con ascorbato de sodio (1036 MBq/ml)	
	EOS	2-h post EOS	EOS	2-h post EOS
¹⁹ F-AV-45 (RRT =1,00)	83%	76%	100%	100%
desconocida 1 (RRT =0,37)	6%	8%	ND	ND
desconocida 2 (RRT = 0,36)	1%	1%	ND	ND
desconocida 3 (RRT =0,81)	4%	4%	ND	ND
desconocida 4 (RRT =0,92)		1%	ND	ND
desconocida 5 (RRT =0,95)	5%	5%	ND	ND

desconocida 6 (RRT =1,11)	ND	2%	ND	ND
---------------------------	----	----	----	----

Solo se incluyen en esta tabla las impurezas superiores o iguales al 1%.

[0072] La Tabla 3 muestra la estabilidad extendida del radiofármaco ¹⁸F-AV-45 en aproximadamente 10% (v/v) de etanol en solución salina normal que contenía 0,5% (p/v) de ascorbato de sodio. Como se señaló, la pureza radioquímica del compuesto ¹⁸F se mantuvo por hasta aproximadamente 20 horas después de la producción.

Tabla 3. Estabilidad extendida de la inyección de ¹⁸F-AV-45 fabricada y formulada con ascorbato de sodio al 0,5%.

Número de lote	Condiciones de almacenamiento	% RCP en el EOS	% RCP (Post EOS)
AV4520071217_1	Temperatura ambiente	99%	99% (21 horas)
AV4520071220_1	Temperatura ambiente	99%	100% (17 horas)
AV4520080114_1	Temperatura ambiente	100%	100% (20 horas)

[0073] Se realizó un estudio adicional para demostrar la estabilidad del radiofármaco ¹⁸F-AV-45 en 10% (v/v) de etanol en solución salina que contenía 0,5% (p/v) de ascorbato de sodio cuando se almacenó en un FLUROTEC®. La estabilidad del producto farmacéutico se evaluó en tres lotes de producción de ¹⁸F-AV-45 por separado. Los viales se almacenaron en posición vertical e invertidos a temperatura ambiente y a 40 °C, y en posición vertical a 50 °C. Se tomaron muestras del producto farmacéutico en los intervalos especificados durante un período de prueba de 12 horas y se evaluaron para la pureza radioquímica y la fortaleza. La RCP constante durante 12 horas y <5% de desviación de la fortaleza del producto farmacéutico a todas las temperaturas probadas demostró la estabilidad de la sustancia medicamentosa en el producto farmacéutico, así como la mínima interacción de la sustancia medicamentosa con el tapón del vial.

[0074] Aunque la invención se ha descrito con gran detalle con referencia a determinados aspectos preferidos de esta, son posibles otras versiones. Por lo tanto, el espíritu y el alcance de las reivindicaciones adjuntas no se deben limitar la descripción y a las versiones preferidas contenidas dentro de esta descripción.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Una composición radiofarmacéutica para obtener imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) de enfermedades neurodegenerativas del cerebro que comprende:

una cantidad efectiva de un compuesto radiomarcado con ^{18}F ;
aproximadamente 1,0% a aproximadamente 20% (v/v) de alcohol etílico, y
al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de ácido ascórbico o una sal de este.

2. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto radiomarcado con ^{18}F es capaz de unirse a una diana patológica en el cerebro de un paciente.

3. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 2, en donde la diana patológica es una concentración anormal de una proteína, péptido u oligonucleótido nativo o patológicamente alterado.

4. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 2, en donde la diana patológica es el β -amiloide.

5. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 2, en donde la diana patológica es la α -sinucleína.

6. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 2, en donde la diana patológica es el transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2).

7. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto radiomarcado con ^{18}F es un derivado de la estirilpiridina.

8. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto radiomarcado con ^{18}F es ((E)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)-N-metilbencenamina) (^{18}F -AV-45).

9. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 8, en donde el ^{18}F -AV-45 se produce a partir de un precursor de tosilato.
10. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto radiomarcado con ^{18}F es un derivado de la dihidrotetrabenazina (DTBZ).
11. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto radiomarcado con ^{18}F en la composición radiofarmacéutica es el (2*R*,3*R*,11*bR*)-9-(3-[^{18}F]fluoropropoxi)-3-isopropil-10-metoxi-11*b*-metil-2,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2-ol (^{18}F -AV-133).
12. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde la concentración de alcohol etílico se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 15,0% (v/v).
13. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde la concentración de ácido ascórbico o la sal de este está en el intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v).
14. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde el pH de la composición radiofarmacéutica se encuentra en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 8,0.
15. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, en donde la pureza de la composición radiofarmacéutica es mayor o igual a aproximadamente 90% cuando se mide al menos aproximadamente 4 horas después del final de la síntesis.
16. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 1, para su uso en el diagnóstico de una enfermedad neurodegenerativa.
17. La composición radiofarmacéutica de la reivindicación 16, en donde la enfermedad neurodegenerativa es al menos una de demencia, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular.

18. Una composición radiofarmacéutica para la obtención de imágenes del cerebro por tomografía por emisión de positrones (PET) que comprende:
- una cantidad efectiva de un compuesto radiomarcado con ^{18}F ;
 - al menos aproximadamente 1,0% (v/v) de alcohol etílico; y
 - al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de una sal de ascorbato, en donde el compuesto radiomarcado con ^{18}F se descompone menos de aproximadamente 10% a partir del final de la síntesis a aproximadamente 12 horas después del final de la síntesis
19. Un método para el diagnóstico de una enfermedad neurodegenerativa en un paciente que comprende las etapas de:
- administrar a un paciente una composición radiofarmacéutica capaz de unirse a una diana asociada a una enfermedad neurodegenerativa, en donde dicha composición radiofarmacéutica incluye una cantidad efectiva del compuesto radiomarcado con ^{18}F , al menos aproximadamente 1,0% (v/v) de alcohol etílico, y al menos aproximadamente 0,1% (p/v) de ascorbato de sodio;
 - obtener una imagen de al menos una porción del cerebro del paciente, que incluya una región en donde la diana debería estar colocada; y
 - detectar la diana.
20. El método de la reivindicación 19, en donde la etapa de obtener las imágenes se realiza usando la tomografía por emisión de positrones (PET), PET con imágenes simultáneas de tomografía computarizada (PET/CT), PET con imágenes simultáneas de resonancia magnética (PET/MRI) o una combinación de estas.
21. Un método de producción de una composición farmacéutica radiomarcada con ^{18}F capaz de unirse a los depósitos del β -amiloide que comprende las etapas de:
- sintetizar un precursor de tosilato;
 - realizar la fluoración nucleofílica del ^{18}F del precursor de tosilato en una solución de dimetilsulfóxido (DMSO) para proporcionar un radiofármaco ^{18}F ; y
 - formular el radiofármaco ^{18}F en una solución acuosa de alcohol etílico que contiene ácido ascórbico o una sal de este;

en donde el alcohol etílico está presente a una concentración mínima de aproximadamente 1,0% (v/v) y la concentración mínima del ácido ascórbico o la sal de este es aproximadamente 0,1% (p/v) en la composición farmacéutica radiomarcada con ^{18}F final.

22. Un método de producir el precursor de tosilato (*E*)-2-(2-(2-(5-4-*terc*-butoxicarbonilo(metil)amino)estiril)piridina-2-iloxi)etoxi)etil 4-metilbenceno sulfonato (AV-105) que comprende las etapas de:

- (i) preparar un compuesto de vinilánilina protegido con mono Boc;
- (ii) convertir el compuesto de vinilánilina a un derivado de metil, t-butil carbamato;
- (iii) reaccionar 2-halo 5-yodopiridina con el trietilenglicol;
- (iv) reaccionar el derivado de metil, t-butil carbamato de la etapa (ii) con el compuesto resultante de la etapa (iii) para producir (*E*)-*terc*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)fenil(metil)carbamato; y
- (v) reaccionar (*E*)-*terc*-butil 4-(2-(6-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)fenil(metil) carbamato con el cloruro de tosilo para formar el AV-105.

23. Un método para producir una composición radiofarmacéutica que comprende las etapas de:

- reaccionar el precursor de tosilato (*E*)-2-(2-(2-(5-(4-(*terc*-butoxicarbonilo(metil)amino)estiril)piridina-2-iloxi)etoxi)etoxi)etil 4-metilbenceno sulfonato (AV-105) de la reivindicación 23 con un ión ^{18}F -flúor en una solución de dimetilsulfóxido (DMSO) u otro solvente aprótico de alto punto de ebullición para producir la ((*E*)-4-(2-(6-(2-(2-(2-[^{18}F] fluoroetoxi)etoxi)etoxi)piridina-3-il)vinil)-*N*-metil bencenamina) (^{18}F -AV-45);
- aislar el ^{18}F -AV-45; y
- purificar el ^{18}F -AV-45.

24. El método de la reivindicación 23, que comprende, además, la etapa de formular el ^{18}F -AV-45 en una solución que contiene aproximadamente 1,0% a aproximadamente 15% (v/v) de alcohol etílico y aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0% (p/v) de una sal de ascorbato.

25. El método de la reivindicación 24, en donde la sal de ascorbato es el ascorbato de sodio y la concentración es de aproximadamente 0,5% (p/v).

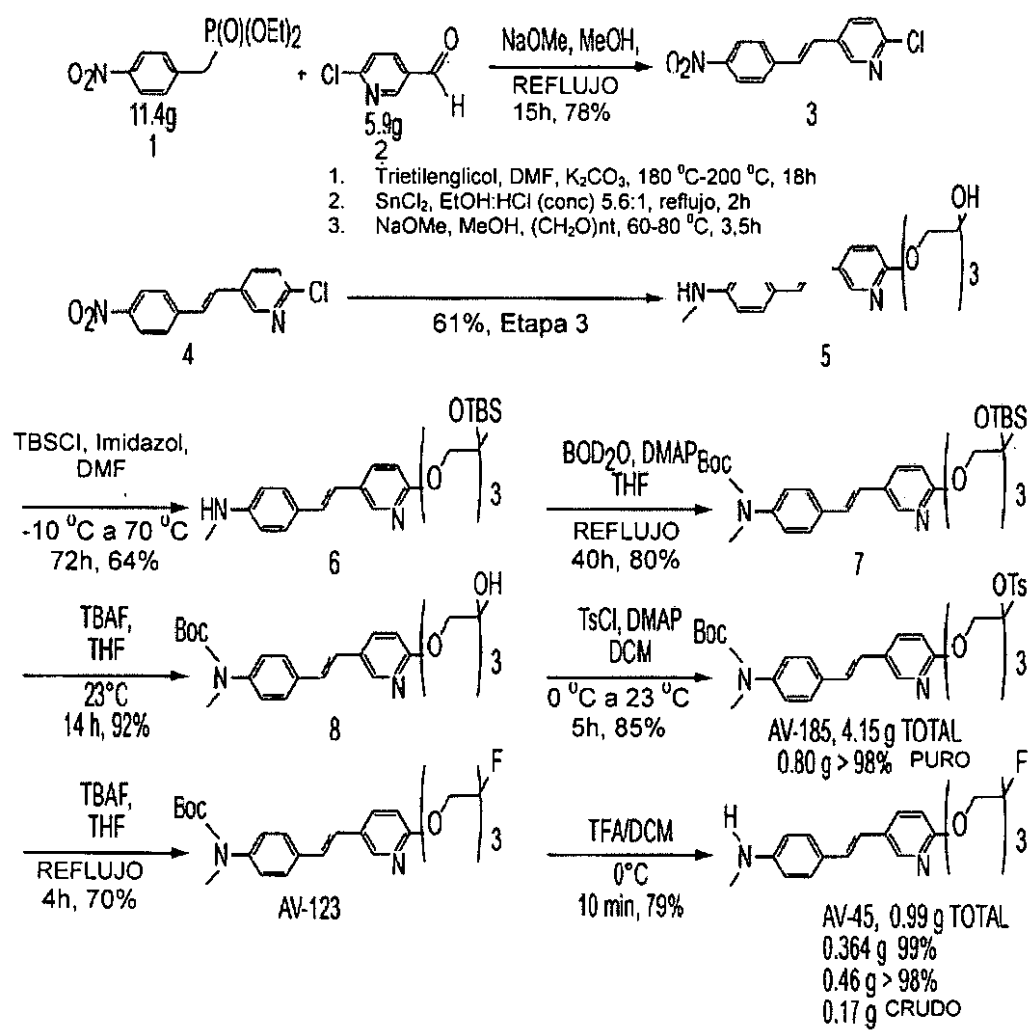


FIGURA 1

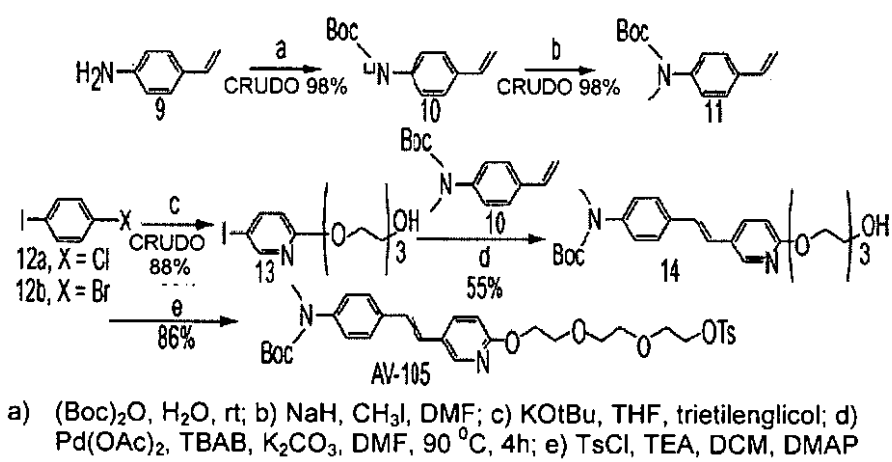


FIGURA 2

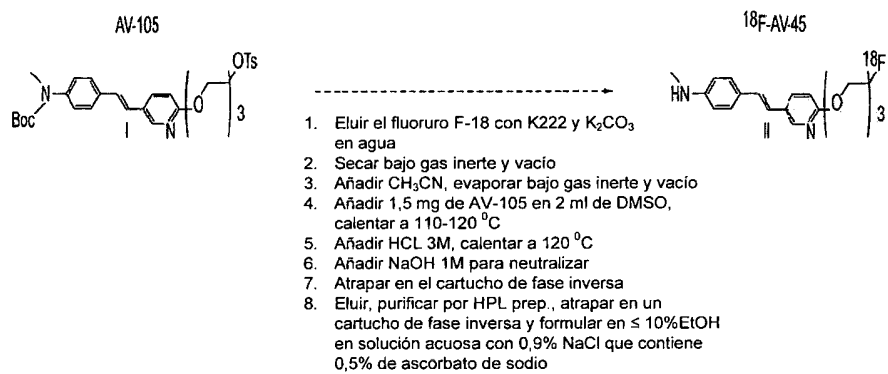
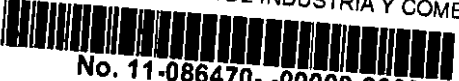


FIGURA 3

	AD	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-086470- -00000-0000 Fecha: 2011-07-11 17:41:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 46
PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐		

☐ Indicación que solicita una patente

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art .33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒ Indicación que se solicita una PCT

15 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

44 ☒ Dibujos de ser estos pertinentes.

2 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación grafica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐