

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE COLOIDE DE AZUFRE Y

PROCESOS DE LAS MISMAS

CAMPO TECNICO

- 5 La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas estables de coloide de azufre. Las composiciones incluyen composiciones pre-liofilizadas y liofilizadas de coloide de azufre. Esta también se relaciona con un kit no radioactivo el cual con reconstitución con solución de ^{99m}Tc -pertechnetato da una composición estabilizada radiofarmacéutica de coloide de ^{99m}Tc -Azufre.
- 10 Además, también se divulga el proceso para la preparación de dichas composiciones y su uso para propósitos de diagnóstico.

ANTECEDENTES

- Los radiofarmacéuticos basados en el tecnecio-99m (^{99m}Tc) son usados en medicina nuclear diagnóstica para imágenes *in vivo*. El kit de coloide de
- 15 azufre es usado en imagen reticuloendotelial, gammagrafía por reflujo gastroesofágico, permeabilidad de derivación peritoneovenosa (LeVeen). La patente US 3683066, cedida a Ivan, divulga el uso del agente quelante para prevenir floculación.

- Las preparaciones comercialmente disponibles de coloide de azufre
- 20 comprenden gelatina, la cual juega un papel fundamental para la estabilidad y protección del coloide. Sin embargo, se ha observado que el uso de gelatina aumenta la viscosidad de la composición antes de la liofilización e impacta adversamente la fabricación a escala de laboratorio, así como a escala comercial. Los inventores de la presente invención han encontrado que la

exposición de una composición pre-liofilizada a condiciones de temperatura menor por mayor duración lleva a un aumento en viscosidad de la solución en masa y además se solidifica en gel grueso. Literalmente se hace imposible que composiciones semi sólidas o en gel pasen a través de membranas de filtro y
5 llenen la composición pre-liofilizada en los viales para liofilización.

El arte previo no divulga problema de gelificación o viscosidad durante la fabricación de composiciones estables de coloide de azufre. Se ha encontrado sorprendentemente por los inventores que el tiempo y/o temperatura de calentamiento adecuada son críticos para las composiciones de coloide de
10 azufre, las cuales necesitan ser monitoreadas y controladas durante la fabricación para tener la viscosidad adecuada y evitar gelificación.

Se encontró que las composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención son estables, tienen una pureza radioquímica alta, perfil de biodistribución adecuado. Los procesos de acuerdo con la presente invención
15 son reproducibles, simples y adecuados para producción industrial.

RESUMEN

El principal objeto de la presente invención es suministrar una composición farmacéutica estable de coloide de azufre, en donde la composición farmacéutica tiene una viscosidad en el rango de
20 aproximadamente 1 cP a aproximadamente 100 cP de 2°C a 25°C por al menos 2 horas, preferiblemente por al menos 8 horas, preferiblemente por al menos 12 horas, preferiblemente por al menos 24 horas, más preferiblemente por al menos 30 horas.

Otro objeto de la presente invención es suministrar un kit no radioactivo liofilizado el cual con reconstitución con una solución de ^{99m}Tc -pertechnetato suministra una composición radiofarmacéutica de coloide de ^{99m}Tc -azufre con atributo técnico deseado.

5 Otro objeto de la presente invención es suministrar un proceso para la preparación de dichas composiciones radiofarmacéuticas y su uso para propósitos de diagnóstico.

Otro objeto de la presente invención es suministrar una composición farmacéutica de coloide de azufre que comprende: un agente reductor; un
10 agente de soporte de coloide; un agente quelante y opcionalmente, uno o más excipientes seleccionados de agente antimicrobiano o radioprotector, en donde la composición farmacéutica tiene una viscosidad en el rango de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 100 cP de 2°C a 25°C por al menos 2 horas, preferiblemente por al menos 8 horas, preferiblemente por al
15 menos 12 horas, preferiblemente por al menos 24 horas, más preferiblemente por al menos 30 horas.

Otro objeto de la presente invención es suministrar una composición farmacéutica de coloide de azufre preparada por un proceso que comprende: preparar una solución en masa al mezclar gelatina con agua para inyección;
20 calentar el agente de soporte coloidal a por lo menos 100°C por aproximadamente 110-150 minutos; adicionar el agente reductor; adicionar un agente quelante con agitación, en donde la composición tiene una viscosidad en el rango de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 100 cP de 2°C a 25°C por al menos 2 horas, preferiblemente por al menos 8 horas,

preferiblemente por al menos 12 horas, preferiblemente por al menos 24 horas, más preferiblemente por al menos 30 horas.

Otro objeto de la presente invención es suministrar las composiciones preparadas de acuerdo con el proceso de la presente invención con atributos
5 técnicos deseables, tales como estabilidad, vida media, pureza radioquímica (RCP) alta y biodistribución.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El kit de coloide de azufre comprende un vial (frasco) liofilizado que comprende tiosulfato de sodio, edetato disódico y gelatina bovina. El kit
10 además comprende dos soluciones de ácido clorhídrico, bisfosfonato de sodio e hidróxido de sodio. La composición final se prepara al adicionar solución de ^{99m}Tc -pertechnetato en el vial liofilizado y posteriormente, adicionando dos soluciones en el frasco liofilizado. Durante el proceso, el azufre elemental se precipita fuera de la solución para formar partículas de tamaño coloidal que
15 contienen $^{99m}\text{Tc}_2\text{S}_7$.

La gelatina juega un papel fundamental para la estabilidad y la protección de coloide. Sin embargo, el uso de gelatina tiende a aumentar la viscosidad de la composición pre-liofilizada a condiciones de temperatura más baja, lo cual impacta la fabricación a escala de laboratorio, así como a escala
20 comercial.

Como se usa acá, el término “coloide de azufre” abarca composiciones radiofarmacéuticas.

Como se usa acá, el término “kit” comprende frasco de composición liofilizada, solución de ácido y solución amortiguadora.

Como se usa acá, el término “radioisótopo” o “radionúclido” son isótopos radioactivos de un elemento. Ellos también pueden ser definidos como átomos que contienen una combinación inestable neutrones y protones, o exceso de energía en sus núcleos.

5 Como se usa acá, el término “composición”, como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto de diagnóstico que comprende un agente reductor y otros ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables). Dichas composiciones farmacéuticas son sinónimos con “formulación” y “forma de dosificación”.

10 Como se usa acá, el término “composición farmacéutica” se refiere a composición pre-liofilizada o composición en masa, composición liofilizada.

 Como se usa acá, el término “composición pre-liofilizada o composición en masa” comprende el agente reductor, agente de soporte de coloide, agente quelante y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables antes de la
15 liofilización en una forma de solución.

 Como se usa acá, el término “composición liofilizada” pretende abarcar una composición liofilizada de coloide de azufre y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

 Como se usa acá, el término “composición radiofarmacéutica” pretende
20 abarcar composición liofilizada de coloide de azufre, un acidificante, una solución amortiguadora reconstituida con el radioisótopo ^{99m}Tc .

 Como se usa acá, el término “gen o gelificación” se refiere a consistencia sólida o semi sólida que tiene una viscosidad en el rango de 10 a 1000 centipoise.

Como se usa acá, el término “excipiente” significa un componente inactivo en el kit, tal como un reductor biocompatible, agente quelante, agente de ajuste de pH, relleno, radioprotector, agente de soporte de coloide, conservantes antimicrobianos y similares. Los excipientes que son útiles en la
5 preparación de una composición farmacéutica son generalmente seguros, no tóxicos y son aceptables para uso farmacéutico en humanos. Referencia a un excipiente incluye uno o más de uno de dicho excipiente. También se pueden usar combinaciones de excipientes que realizan la misma función para lograr las características de composición deseadas.

10 Como se usa acá, el término “agente reductor” significa un compuesto, el cual es capaz de donar azufre. Agente reductor adecuado de acuerdo con la presente invención incluye, pero no se limita a ditionita de sodio, sulfuro estannoso, bisulfito de sodio, ácido formamidina sulfínico, y tiosulfato de sodio o combinaciones de los mismos. La cantidad de agente reductor en la
15 composición radiofarmacéutica es de aproximadamente 1% a aproximadamente 15%. Preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 12%, más preferiblemente de aproximadamente 7% a aproximadamente 11% con base en el peso total de la composición.

Como se usa acá, el término “agente de soporte de coloide” significa un
20 compuesto, el cual es capaz de estabilizar coloide. El agente de soporte de coloide adecuado de acuerdo con la presente invención incluye, pero no se limita a gelatina, ácido algínico, goma de guar, betonita, carbómero, carragenina, dióxido de silicio coloidal, derivados de celulosa, tragacanto, poloxamero, carboximetilcelulosa o combinaciones de éstos. El agente de

soporte de coloide preferido de acuerdo con la presente invención comprende gelatina, derivados de celulosa. La cantidad de agente de soporte de coloide en la composición radiofarmacéutica es de aproximadamente 50% a aproximadamente 95%, preferiblemente de aproximadamente 60% a 5 aproximadamente 95%, más preferiblemente de aproximadamente 70% a aproximadamente 85% con base en el peso total de la composición.

Como se usa acá, el término “agente quelante” también referido como ligando de transferencia o ligando intermedio, se refiere a un compuesto que previene la floculación y suministra estabilidad. Agentes quelantes adecuados 10 de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a edetato disódico, ácido (((1,2-ciclohexilen)oxietilen)dinitrilo)tetraacético; ácido (oxibis(etilenonitrilo)) tetraacético; ácido (1,2-ciclohexilendinitrilo) tetraacético; ácido N-(5-(3-((5-aminopentil)-hidroxicarbamoil)propionamido) pentil)-3-((5-(N-hidroxiacetamido) -pentil) carbamoil) propionhidroxámico; sal de sodio de ácido 15 dietilditiocarbámico; ácido (dietilentrinitrilo)pentaacético; éster de pentaetilo de ácido (dietilentrinitrilo)pentaacético; ácido (etilendinitrilo)-tetraacético; ácido ((2-(3-oxomorfolino)etil)imino)diacético, éster dietílico; y ácido ((2-mercaptoetil)imino)diacético, ácido ciclohexanodiaminatetraacético (CDTA), ácido hidroxietiletilendiaminatriacético (HEDTA), ácido 20 dietilentriaminapentaacético (DTPA), ácido dimercaptopropano sulfónico (DMPS), ácido dimercaptosuccínico (DMSA), ácido aminotrimetilenfosfónico (ATPA), ácido cítrico o combinaciones de éstos. El agente reductor preferido comprende edetato disódico o ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA). La cantidad de agente quelante en la composición radiofarmacéutica es de

aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 7% a aproximadamente 15%, más preferiblemente de aproximadamente 8% a aproximadamente 13% con base en el peso total de la composición.

5 Como se usa acá, el término “agentes de ajuste de pH” se refiere a un compuesto o mezcla de compuestos capaz de mantener el pH de la composición radiofarmacéutica dentro de límites aceptables para administración en humanos. Los agentes de ajuste de pH adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a hidróxido de
10 sodio, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido fumárico o combinaciones de éstos.

 Como se usa acá, el término “radioprotector” significa un compuesto, el cual previene las reacciones de degradación, tal como reacciones redox, al atrapar especies de radical libre altamente reactivas, tales como oxígeno que
15 contiene radicales libres generado de la radiólisis de agua. Los radioprotectores de la presente invención incluyen, pero no se limitan a ácido para aminobenzoico, ácido gentísico, ácido cítrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido antranílico o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y combinaciones de éstos. El radioprotector preferido
20 comprende ácido gentísico, ácido ascórbico, ácido para aminobenzoico, ácido maleico. La concentración de radioprotector en la composición radiofarmacéutica es de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5%.

 Como se usa acá, el término “conservante antimicrobiano” significa un agente capaz de prevenir el crecimiento de microorganismos potencialmente

daños tales como bacterias, levaduras o mohos. Los conservantes antimicrobianos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol de bencilo, cresol, cetrimida, fenol de tiomersal, parabeno. El conservante antimicrobiano preferido comprende cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, parabeno, alcohol de bencilo.

Como se usa acá, “viscosidad” se refiere a la resistencia de un líquido para fluir. Las unidades de la viscosidad son Ns/m^2 , conocido como Pascal-segundos (Pa-s).

10 Como se usa acá, “viscosidad absoluta” se refiere a la fuerza necesaria por un fluido para superar su propia fricción molecular interna de modo que puede fluir. Las unidades de viscosidad son Ns/m^2 , conocido como Pascal-segundos (Pa-s), Poise (P), Centipoise (cP).

15 Como se usa acá, “temperatura ambiente controlada” se refiere a la temperatura mantenida termostáticamente que abarca el ambiente de trabajo de $20^{\circ}\text{-}25^{\circ}\text{C}$ ($68^{\circ}\text{-}77^{\circ}\text{F}$).

Como se usa acá, el término “aproximadamente” significa $\pm$ aproximadamente 20% del valor indicado, de modo que “aproximadamente 10 por ciento” indica aproximadamente 8 a 12 por ciento.

20 En un aspecto de la presente invención, acá se suministran las composiciones farmacéuticas estabilizadas de coloide de azufre.

En otro aspecto de la presente invención, acá se suministran las composiciones farmacéuticas estabilizadas de coloide de azufre que

comprenden agente reductor, agente de soporte de coloide, agente quelante y uno o más excipientes adicionales.

En otro aspecto de la presente invención, acá se suministran las composiciones farmacéuticas estabilizadas de coloide de azufre, en donde la
5 composición puede opcionalmente contener radioprotector o conservantes antimicrobianos.

En otro aspecto, la presente invención incluye una composición no radioactiva estable que comprende agente reductor, en donde el pH de la composición después de la reconstitución con agua o salina es de
10 aproximadamente 4.0 a aproximadamente 9.0, y preferiblemente de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 7.5.

En otro aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica de coloide de azufre comprende un agente reductor; un agente de soporte de coloide; un agente quelante y opcionalmente uno o más excipientes
15 seleccionados de agente antimicrobiano o radioprotector, en donde la composición farmacéutica tiene una viscosidad en el rango de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 100 cP de 2°C a 25°C por al menos 2 horas, preferiblemente por al menos 8 horas, preferiblemente por al menos 12 horas, preferiblemente por al menos 24 horas, más preferiblemente
20 por al menos 30 horas.

En otro aspecto de la presente invención, se suministra la composición farmacéutica de coloide de azufre, en donde la composición farmacéutica tiene una viscosidad en el rango de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 50 cP, preferiblemente aproximadamente 1 cP a aproximadamente 30 cP,

preferiblemente 1 cP a 20 cP, preferiblemente aproximadamente 1 cP a 10 cP, preferiblemente 1 cP a 5 cP y más preferiblemente por debajo de 3 cP a aproximadamente 5°C a 25°C por al menos 2 horas, preferiblemente por al menos 8 horas, preferiblemente por al menos 12 horas, preferiblemente por al menos 24 horas, más preferiblemente por al menos 30 horas.

En otro aspecto de la presente invención, se suministra la composición farmacéutica de coloide de azufre, en donde la composición farmacéutica tiene una viscosidad en el rango de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 50 cP, preferiblemente aproximadamente 1 cP a aproximadamente 30 cP, preferiblemente 1 cP a 20 cP, preferiblemente aproximadamente 1 cP a 10 cP, preferiblemente 1 cP a 5 cP y más preferiblemente por debajo de 3 cP a aproximadamente 5°C a 25°C por al menos 2 horas, preferiblemente por al menos 8 horas, preferiblemente por al menos 12 horas, preferiblemente por al menos 24 horas, más preferiblemente por al menos 30 horas, más preferiblemente no menos de 36 horas.

En otro aspecto de la presente invención, se suministra la composición farmacéutica de coloide de azufre, en donde la composición no forma un gel dentro de un periodo de al menos 2 horas, preferiblemente por al menos 8 horas, preferiblemente por al menos 12 horas, preferiblemente por al menos 24 horas y más preferiblemente hasta 36 horas de 5°C a 25°C.

En otro aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica de coloide de azufre es preparada por un proceso que comprende: preparar una solución en masa al mezclar gelatina con agua para inyección; calentar la solución de agente de soporte coloidal por lo menos 100°C por 60 minutos o

más; adicionar un agente reductor; adicionar un agente quelante; en donde la composición tiene una viscosidad en el rango de aproximadamente 1 cP a aproximadamente 100 cP de 5°C a 25°C. Preferiblemente, el paso de calentar dura entre aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 180 minutos; entre aproximadamente 80 minutos a aproximadamente 170 minutos; entre aproximadamente 90 minutos a aproximadamente 160 minutos; entre aproximadamente 100 minutos a aproximadamente 150 minutos; o entre aproximadamente 110 minutos a aproximadamente 150 minutos.

En otro aspecto de la presente invención, la composición farmacéutica de coloide de azufre no forma un gel dentro de un periodo de por lo menos 2 horas a una temperatura de $20\pm 5^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de 10°C a 20°C .

En otro aspecto de la presente invención, se suministra el proceso de preparar la composición liofilizada. La liofilización es el proceso que comprende tres pasos a) congelar (solidificación), b) secado primario (sublimación de hielo), c) secado secundario (desorción de humedad). Frascos que contienen una composición pre liofilizada son cargados en bandejas controladas en temperatura dentro de una cámara estéril, los cuales son enfriados a temperaturas bajas hasta que se ha solidificado completamente. Después de congelar, la presión de la cámara se reduce y la temperatura de almacenamiento se eleva para remover el solvente congelado por sublimación. El solvente sin congelar restante que está químicamente enlazado al producto sólido luego es removido por un proceso de desorción. Los frascos son dispuestos en la cámara bajo ambiente de gas inerte y/o vacío concluyendo el proceso de secado. El producto final es denominado una torta y ocupa

aproximadamente el mismo volumen que el líquido inicial debido a su alta porosidad. Con el fin de asegurar que se produzcan productos de alta calidad consistentemente, es importante poder controlar y suministrar repetibilidad de los ciclos de liofilización.

5 En un aspecto de la presente invención, acá se suministran las composiciones radiofarmacéuticas estabilizadas de coloide de azufre.

 En otro aspecto de la presente invención, acá se suministran las composiciones radiofarmacéuticas estabilizadas de coloide de azufre que comprenden agente reductor, agente de soporte de coloide, agente quelante y
10 uno o más excipientes adicionales.

 En otro aspecto de la presente invención, acá se suministran las composiciones radiofarmacéuticas estabilizadas de coloide de azufre, en donde la composición puede opcionalmente contener radioprotector o conservantes antimicrobianos.

15 En otro aspecto de la presente invención, acá se suministran el kit no radioactivo liofilizado el cual con reconstitución con solución de ^{99m}Tc -pertechnetato da una composición radiofarmacéutica estabilizada de coloide de ^{99m}Tc -azufre que incluye un primer frasco que comprende el agente reductor, agente de soporte de coloide, agente quelante y excipientes
20 farmacéuticamente aceptables de los mismos; un segundo frasco que comprende ^{99m}Tc -pertechnetato, un tercer frasco que comprende un amortiguador; un cuarto frasco que comprende ajustadores de pH.

 En otro aspecto de la presente invención, la composición liofilizada cuando es almacenada por seis meses a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, humedad relativa de

75%±5% y es reconstituida con una solución de ^{99m}Tc -pertechnetato, la composición tiene una pureza radioquímica de por lo menos 95% por al menos 6 horas a una temperatura de 15°C a 25°C después de dicha reconstitución.

En otro aspecto de la presente invención, la composición liofilizada
5 cuando es almacenada por seis meses a 40°C±2°C, humedad relativa de 75%±5% y es reconstituida con una solución de ^{99m}Tc -pertechnetato, la composición tiene una pureza radioquímica de por lo menos 95% por al menos 12 horas a una temperatura de 15°C a 25°C después de dicha reconstitución.

En otro aspecto de la presente invención, la composición liofilizada
10 cuando es almacenada por seis meses a 40°C±2°C, humedad relativa de 75%±5% y es reconstituida con una solución de ^{99m}Tc -pertechnetato, la composición tiene una pureza radioquímica de por lo menos 95% por al menos 24 horas a una temperatura de 15°C a 25°C después de dicha reconstitución.

En otro aspecto de la presente invención, la composición liofilizada
15 cuando es almacenada por seis meses a 40°C±2°C, humedad relativa de 75%±5% y es reconstituida con una solución de ^{99m}Tc -pertechnetato, la composición tiene una pureza radioquímica de por lo menos 99% por al menos 6 horas a una temperatura de 15°C a 25°C después de dicha reconstitución.

En otro aspecto de la presente invención, la composición liofilizada
20 cuando es almacenada por seis meses a 40°C±2°C, humedad relativa de 75%±5% y es reconstituida con una solución de ^{99m}Tc -pertechnetato, la composición tiene una pureza radioquímica de por lo menos 99% por al menos 12 horas a una temperatura de 15°C a 25°C después de dicha reconstitución.

En otro aspecto de la presente invención, la composición liofilizada cuando es almacenada por seis meses a $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, humedad relativa de $75\%\pm 5\%$ y es reconstituida con una solución de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetato, la composición tiene una pureza radioquímica de por lo menos 99% por al menos 24 horas a una temperatura de 15°C a 25°C después de dicha reconstitución.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el kit es un kit de dosis unitaria o de dosis múltiple. En otro aspecto de la presente invención, acá se suministra un contenedor o frasco de grado clínico adecuado o jeringas pre llenadas adecuadas para administración en humanos. La composición final de la presente invención es empacada en un frasco de vidrio Tipo I de 10 mL. En una modalidad de la presente invención, la composición puede ser llenada en un contenedor, tal como un frasco, una ampolla, o una jeringa pre llenada de 0.5 ml, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 25 ml, 30 ml, 60 ml o 100 ml.

En otro aspecto, la presente invención incluye una composición de coloide de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -azufre radioactiva estable, en donde el tamaño de partícula de la composición es aproximadamente $0.1\ \mu$ - $2.0\ \mu$ en diámetro.

El “gas inerte” de acuerdo con la presente invención, puede ser seleccionado del grupo que consiste de helio, neón, argón, nitrógeno o combinaciones de éstos. En una modalidad de la invención, un gas inerte es usado para reemplazar la presencia de aire en un frasco que contiene la composición de la presente invención durante el transporte y almacenamiento, y hasta que el frasco sea abierto.

En otro aspecto de la presente invención, las composiciones líquidas pre liofilizadas de la presente invención comprenden menos de 5 ppm de contenido

de oxígeno, preferiblemente menos de 2 ppm, y más preferiblemente menos de 1 ppm.

En otro aspecto de la presente invención, la composición liofilizada de la presente invención comprende menos de 5 por ciento de contenido de oxígeno en el espacio superior del frasco, preferiblemente menos de 2 por ciento, menos de 1 por ciento, menos de 0.5 por ciento.

El contenido de oxígeno en la composición se mantiene usando un gas inerte seleccionado del grupo que consiste de helio, nitrógeno, dióxido de carbono, argón, vacío, o combinación de éstos.

En otro aspecto de la presente invención, acá se suministra el uso de una composición radiofarmacéutica estabilizada de coloide de azufre y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en las áreas de imagen de células reticuloendoteliales en funcionamiento en el hígado, bazo y médula ósea, y métodos de diagnóstico relacionados.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos pretender ilustrar mejor ciertas modalidades preferidas de la invención no son limitantes en naturaleza. La composición de acuerdo con la presente invención, por frasco (vial), comprende:

TABLA 1 – COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

Ingredientes	Cantidad (% p/p)			
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4

Tiosulfato de sodio	5	9	8.9	8.9
Gelatina	82.5	81	80.8	80.8
Edetato disódico	12.5	10	10.2	10.2
Radioprotector	-	-	-	0.01 - 5
Agua para Inyección	q.s	q.s	q.s	q.s

Experimentos: La composición farmacéutica de coloide de azufre es preparada al mezclar gelatina con agua para inyección para obtener una solución clara. La solución se calienta de aproximadamente 80°C a 130°C. La composición fue preparada al adicionar un agente reductor y agente quelante a la solución de gelatina. Las composiciones finales de acuerdo con los ejemplos 1, 2 y 3 fueron almacenadas a una temperatura de 25±5°C por 24 horas.

Se estudió el comportamiento de gelificación a condiciones de temperatura diferentes usando composiciones de acuerdo con el ejemplo 1, 2 y 3.

TABLA 2: COMPORTAMIENTO DE GELIFICACION A TEMPERATURA AMBIENTE CONTROLADA

S. No	Temperatura de calentamiento (°C)	Tiempo de Calentamiento (min)	Observaciones en CRT	
			8 hrs	24 hrs
1	40°C-100°C	15	Gelificación	Gelificación
2	118°C-150°C	15	Sin gelificación	Sin gelificación

A partir de los resultados anteriores, se observó que el calentamiento por al menos 100°C se encontró que era esencial para prevenir la gelificación de la composición pre liofilizada por al menos 24 horas

La temperatura de operación de la fabricación en masa de composiciones de coloide de azufre de acuerdo con la presente invención varía de 10 a 18°C. Por lo tanto, el comportamiento de gelificación de composiciones para los ejemplos 1, 2, 3, se estudió en la temperatura de operación.

TABLA 3: COMPORTAMIENTO DE GELIFICACION A CONDICIONES DE TEMPERATURA DE OPERACIÓN (10-18°C)

S. No.	Temperatura de Calentamiento (°C)	Tiempo de Calentamiento (min)	Observaciones de Gelificación (10-18°C)
1	121°C	15	Gelificación dentro de 20 minutos
2	121°C	60	Gelificación dentro 120 minutos
3	115°C	110	Gelificación dentro 22 horas
4	130°C	60	Gelificación dentro 22 horas
5	118 - 125°C	100 - 120	Sin gelificación por 30 horas
6	121°C	150	Sin gelificación por 30 horas

Los anteriores resultados indican que tanto la temperatura como la duración de calentamiento juegan un papel importante en el comportamiento de gelificación

de las composiciones. La solución de gelatina necesita ser calentada a por lo menos 100°C por 100 a 150 min. Estas condiciones de operación previenen la gelificación de las composiciones de coloide de azufre por 30 horas. Esto suministró flexibilidad abundante en la ejecución de filtración y llenado de la solución en masa final en los frascos para liofilización.

Las composiciones de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 fueron preparadas al calentar solución de gelatina por no menos de 100 minutos a una temperatura mínima de 100°C, fueron liofilizadas, y se revisó el comportamiento de gelificación del producto reconstituido con agua para inyección.

TABLA 4: COMPORTAMIENTO DE GELIFICACION DE COMPOSICIÓN RECONSTITUIDA

S. No	Temperatura de Calentamiento (°C)	Tiempo de Calentamiento (min)	Observaciones a menos de 15°C
1	No menos de 100°C	No menos de 100	Sin gelificación hasta 36 horas

De los experimentos anteriores, se observó que la viscosidad adecuada de las composiciones de acuerdo con la presente invención es importante para la fabricación. Las composiciones no se deben gelificar o volverse semi sólidas a condiciones operacionales. La composición debe tener una viscosidad entre 1-100 cp 20±5°C, preferiblemente menos de 50 cp a 20±5°C, preferiblemente menos de 10 cp a 20±5°C, preferiblemente menos de 5 cp a 20±5°C,

preferiblemente menos de 3 cp a 20±5°C, preferiblemente menos de 2 cp a 20±5°C, preferiblemente menos de 1 cp a 20±5°C.

TABLA 5: VISCOSIDAD DE LAS COMPOSICIONES

- 5 La viscosidad se midió usando reómetro compacto modular, Modelo: MCR 102 por Anton Paar, usando el método de placa de cono en diferentes condiciones de proceso a una temperatura de 5°C a 25°C.

S. No	Condición de proceso	Viscosidad (cP)				
		5°C	10°C	15°C	20°C	25°C
1	121°C/ 15 min	127.3	103	48.7	11.7	5.3
2	121°C/ 60 min	3.5	3.1	2.5	2	1.7
3	121°C/ 120 min	2.7	2.3	1.9	1.6	1.4
4	121°C/ 150 min	2.2	1.9	1.6	1.3	1.2

- Las composiciones de acuerdo con los ejemplos 1, 2 y 3 preparadas de acuerdo con la presente invención fueron revisadas por pureza radioquímica y bio distribución y se encontró que fueron aceptables.

- La pureza radioquímica de las formulaciones de prueba reconstituidas preparadas de acuerdo con la presente invención, fue medida usando el método USP. La formulación de prueba fue almacenada a condición de estabilidad acelerada (Temperatura 40°C±2°C, Humedad Relativa 75%±5%) hasta seis meses y exhibió RCP de por lo menos 99 por ciento cuando se reconstituyó con pertecnetato de sodio y se almacenó a una temperatura de 15°C a 25°C por al menos 6 horas. El almacenamiento por seis horas a temperatura mayor a la temperatura ambiente es equivalente a un tiempo de

almacenamiento más largo a temperatura ambiente. Por lo tanto, el almacenamiento ha sido probado por seis meses a una temperatura de $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $75\%\pm 5\%$, lo cual se conoce que es equivalente a 2 años de almacenamiento a $20-25^{\circ}\text{C}$ (temperatura ambiente).

5

TABLA 6: PUREZA RADIOQUIMICA Y BIODISTRIBUCION

Parámetro		Inicial	3 Meses	6 Meses
RCP (Complejo de Coloide de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Azufre)	Inicial	99.7	99.7	99.0
	6 horas	99.8	99.9	99.0
	24 horas	100	100	100
Bio-distribución	Inicial	Cumple	Cumple	Cumple
	6 horas	Cumple	Cumple	Cumple
	24 horas	Cumple	Cumple	Cumple

Aunque esta invención ha sido descrita en detalle con referencia a ciertas modalidades preferidas, se debe apreciar que la presente invención no está limitada a aquellas modalidades precisas. Por el contrario, en vista de la presente divulgación, la cual describe el mejor modo actual para practicar la invención, varias modificaciones y variaciones serían evidentes para los expertos en la materia sin salirse del alcance, y el espíritu de esta invención.