

COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE TETROFOSMINA Y
SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES DEL MISMO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con una composición radiofarmacéutica estable de tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Esta también se relaciona con un kit no radioactivo liofilizado el cual con reconstitución con solución de ^{99m}Tc -pertechnetato da una composición radiofarmacéutica estable de ^{99m}Tc -tetrofosmina.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los radiofarmacéuticos a base de tennetio-99m (^{99m}Tc) son usados en medicina nuclear de diagnóstico para imágenes *in vivo*. La inyección de ^{99m}Tc -tetrofosmina es indicada para imágenes de perfusión de miocardio para
15 delinear regiones de isquemia miocárdica reversible o miocardio infartado en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida o con sospecha de ésta. La formulación también es utilizada en la evaluación de la función ventricular izquierda.

La tetrofosmina es químicamente conocida como 6,9-bis (2-etoxietil)-
20 3,12-dioxa-6,9-difosfa-tetradecano (Figura 1). Esta forma un complejo catiónico lipofílico con ^{99m}Tc adicional a la solución de ^{99m}Tc pertechnetato de sodio (Figura 2).

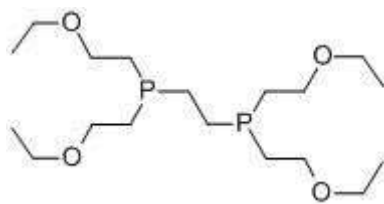


Figura 1. Tetrofosmina

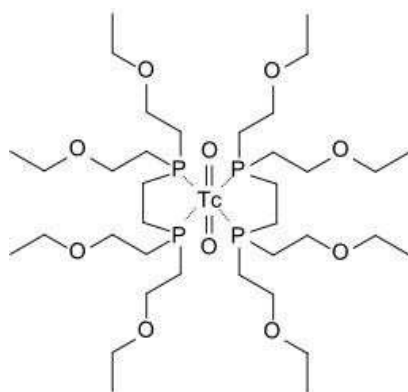


Figura 2

5 La tetrofosmina es actualmente comercializada como Myoview® 30 mL
por GE Healthcare en la forma de un kit liofilizado en EE.UU. El kit contiene un
paquete de cinco frascos de dosis múltiple. Cada frasco contiene una mezcla
liofilizada, estéril, no pirogénica de tetrofosmina, hidrato de cloruro estannoso,
sulfosalicilato disódico, D-gluconato de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio
10 y ácido ascórbico. La formulación es utilizada para la detección de isquemia
miocárdica reversible e infarto del, miocardio. La preparación comercial
contiene ácido ascórbico como el único radioprotector.

La Patente No. US 5045302 de Amersham, se relaciona con
tetrofosmina como un producto. Esta divulga complejos catiónicos de los
15 ligandos con Tecnecio-99m útil para imágenes corporales, particularmente
imágenes miocárdicas.

La Patente No. US 7052672 de GE Healthcare, se relaciona con una composición radiofarmacéutica a base de Tecnecio (^{99m}Tc) con radio protector que consiste de ácido ascórbico, ácido para-aminobenzoico o ácido gentísico junto con conservantes antimicrobianos a base de parabenos. El uso de conservantes fue una característica esencial de la invención, los cuales eran requeridos para suprimir el crecimiento de microorganismos y para obtener una composición estable que puede ser almacenada a temperatura ambiente.

La Publicación de Patente No. US 2011/0008252 de GE Healthcare, divulga composiciones radiofarmacéuticas de tetrofosmina con ácido ascórbico o ascorbato como radio protector sin el uso de conservantes antimicrobianos. El uso de ácido ascórbico es una característica esencial de la invención.

La patente No. US 9549999 de GE Healthcare, divulga junto con ácido ascórbico o su sal donde la relación de tetrofosmina y ácido ascórbico está en el rango de 0.2:1.0 a 1.0:1.0. La formulación divulgada en las publicaciones de patente es estable de 2 a 8°C.

Las preparaciones comerciales de tetrofosmina comprenden ácido ascórbico como radio protector el cual es importante para su estabilidad. Las composiciones que contienen otros radioprotectores requieren el uso de conservantes. Sin embargo, el uso de ácido ascórbico como radioprotector está lleno de desafíos, ya que el ácido ascórbico es conocido por ser un compuesto inestable particularmente en forma de solución y cuando se expone a luz UV.

Existe una necesidad en la técnica por una composición radiofarmacéutica de tetrofosmina con atributos técnicos deseables tales como estabilidad, alta pureza radioquímica (RCP), bio distribución deseada y en

donde el proceso de fabricación sea simple y reproducible. La composición liofilizada y la composición radiofarmacéutica reconstituida deben tener una vida media extendida.

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que la
5 exclusión de ácido ascórbico y conservante antimicrobiano ofrece características de formulación deseables tales como estabilidad, pureza radioquímica teniendo bio distribución deseable, la cual sea comparable a la composición de tetrofosmina comercialmente disponible Myoview® 30 mL.

Los presentes inventores han desarrollado una composición mejorada
10 de tetrofosmina con atributos técnicos deseables tales como estabilidad, alta pureza radioquímica y bio distribución deseada.

Además, el proceso empleado en la fabricación del kit liofilizado de tetrofosmina es simple, reproducible y adecuado para producción industrial y para uso diagnóstico.

15

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica estable de tetrofosmina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. También se relaciona con un kit no radioactivo liofilizado, el cual con
20 reconstitución con solución de ^{99m}Tc -pertechnetato da una composición radiofarmacéutica estable de ^{99m}Tc -tetrofosmina. También suministra un proceso para la preparación de dichas composiciones radiofarmacéuticas y su uso para propósitos de diagnóstico. Las composiciones suministran atributos técnicos deseables tales como estabilidad a temperatura ambiente, alta pureza

radioquímica (RCP) y bio distribución deseada. Las composiciones de la presente invención son fabricadas por medio de un proceso simple y reproducible el cual es adecuado para producción industrial.

5

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa acá, el término “Tetrofosmina” incluye no sólo tetrofosmina como tal, sino también sus sales farmacéuticamente aceptables tales como disulfosalicilato de tetrofosmina, sulfosalicilato de tetrofosmina, bromhidrato de tetrofosmina y clorhidrato de tetrofosmina.

10

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

15

Como se usa acá, el término “kit liofilizado” pretende abarcar un kit que comprende una composición liofilizada que comprende tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

Como se usa acá, el término “composición no radioactiva”, como en composición farmacéutica, pretende abarcar una composición liofilizada que comprende tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se usa acá, el término “composición radiofarmacéutica”, como en composición farmacéutica, pretende abarcar una composición que comprende

solución de ^{99m}Tc -pertechnetato, tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se usa acá, el término “excipiente” significa un componente inactivo, es decir, el cual no tiene función diagnóstica tal como un reductor biocompatible, traductor, agente de ajuste de pH, relleno, radioprotector, y similares. Los excipientes que son útiles en preparar una composición farmacéutica son generalmente seguros, no tóxicos y son aceptables para uso farmacéutico en humanos. La referencia a un excipiente incluye uno y más de uno de dichos excipientes. La combinación de excipientes que realizan la misma función, también puede ser usada para lograr las características de composición deseadas.

Como se usa acá, el término “reductor o agente reductor” significa un compuesto que es capaz de reducir el tecnecio de un estado de alta oxidación (tal como Tc(VII)) para reducir los estrados de oxidación de tecnecio. Los reductores adecuados para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ditionito de sodio, bisulfito de sodio, ácido sulfínico de formamidina, estaño, hierro(II) o cobre(I), borohidruro de sodio. El reductor biocompatible preferiblemente comprende iones estannosos, estaño metálico o una aleación de los mismos en la forma de Estaño (II), y sales de Estaño (II) tales como dihidrato de cloruro estannoso, tartrato estannoso, fosfato estaboso, citrato estannoso, etc.

Como se usa acá, el término “traductor” también referido como ligando de transferencia o ligando intermedio, un compuesto el cual reacciona rápidamente con tecnecio para formar un complejo débil y luego es desplazado

de este complejo por medio del ligando y en consecuencia, asegura un menor riesgo de formación de tecnecio hidrolizado reducido (RHT) debido a la reducción rápida de pertecnetato que compite con la formación de complejo de tecnecio. Los traductores adecuados son sales de ácidos orgánicos con un
5 catión biocompatible, particularmente “ácidos orgánicos débiles” con un pKa en el rango de 3 a 7. Dichos ácidos orgánicos débiles incluyen, pero no se limitan a, ácido glucónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glucoheptónico, ácido benzoico, fenoles o ácidos fosfónicos. Las sales adecuadas son acetatos, citratos, tartratos, gluconatos, glucoheptonatos,
10 benzoatos, fenolatos o fosfonatos. Se pueden utilizar dos o más traductores en combinación para lograr los resultados deseados.

Como se usa acá, el término “agentes de ajuste de pH” se refiere a un compuesto o mezcla de compuestos capaces de mantener el pH de la composición radiofarmacéutica dentro de límites aceptables para
15 administración en humanos. Preferiblemente, el pH de la composición radiofarmacéutica es aproximadamente 4.0 a aproximadamente 10. Los agentes de ajuste de pH adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, amortiguadores farmacéuticamente aceptables tal es como tricina, fosfato o TRIS [tris(hidroximetil)aminometano]; bases
20 farmacéuticamente aceptables tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, o mezclas de éstos.

Como se usa acá, el término “relleno” se refiere a un agente de carga el cual facilita el manejo de material durante la producción del kit liofilizado o composición radiofarmacéutica.

Como se usa acá, el término “radioprotector” significa un compuesto que previene las reacciones de degradación, tales como reacción química de oxidorreducción, al atrapar especies de radical libre altamente reactivos, tales como radicales libres que contienen oxígeno generados a partir de la radiólisis de agua. Los radioprotectores de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido para-aminobenzoico, ácido gentísico, ácido maleico, ácido antranílico o sus sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.

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.

“Portador biocompatible” como se usa acá se refiere a un líquido en el cual el radiofarmacéutico es suspendido o disuelto, de modo que la composición es fisiológicamente tolerable. El portador biocompatible puede ser un líquido portador inyectable tal como agua estéril, libre de pirógeno para inyección; una solución acuosa tal como salina (la cual es isotónica); azúcares (por ejemplo, sacarosa o glucosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol o sorbitol), glicoles (por ejemplo, glicerol), u otros materiales de poliol no iónicos (por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicoles, etc.). El portador biocompatible también puede comprender solventes orgánicos biocompatibles tales como etanol. Preferiblemente, el portador biocompatible es agua libre de pirógeno para inyección o salina isotónica.

Como se usa acá, el término “pureza radioquímica” se refiere a la proporción de la radioactividad total en la muestra la cual está presente como el

producto radiomarcado deseado. La pureza radioquímica puede ser medida en curio, milicurio, bequerel.

Como se usa acá, el término “HPLC” se refiere a cromatografía líquida de alto desempeño usada para medir el contenido de varios componentes en una muestra usando métodos farmacopeicos de EE.UU.

Como se usa acá, el término “GC” se refiere a cromatografía de gas usada para medir el contenido de varios componentes en la muestra usando métodos farmacopeicos de EE.UU.

Como se usa acá, el término “TGA” se refiere a Análisis Termo Gravimétrico usado para medir el contenido de varios componentes en una muestra usando método farmacopeicos de EE.UU.

En un aspecto, la presente invención suministra una composición radiofarmacéutica estable que comprende tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables de la misma con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición no contiene ascorbato o ácido ascórbico como radioprotector.

En otro aspecto de la presente invención, se suministra una composición radiofarmacéutica que comprende tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con la condición que el radioprotector no se ácido ascórbico. El radioprotector de acuerdo con la presente invención se selecciona del grupo que consiste de ácido gentísico, ácido para amino benzoico, ácido maleico, ácido antranílico, o sus sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos, en donde la composición es libre de conservantes antimicrobianos.

En otro aspecto de la presente invención, se suministra un kit no radioactivo y liofilizado el cual con reconstitución con solución de ^{99m}Tc -pertechnetato da una composición radiofarmacéutica de ^{99m}Tc -tetrofosmina que comprende (i) tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o
5 más excipientes farmacéuticamente aceptables y (ii) un frasco que contiene ^{99m}Tc -pertechnetato.

De acuerdo con una modalidad de este aspecto, el kit es una dosis unitaria o dosis múltiple. En un aspecto, el kit no radioactivo comprende (i) un primer contenedor que contiene tetrofosmina o sales farmacéuticamente
10 aceptables, reductores, traductor, radioprotector seleccionado de ácido gentísico, ácido para amino benzoico, ácido maleico, ácido antranílico, opcionalmente un conservante diferente a parabenos, (ii) un segundo contenedor que comprende un amortiguador, agentes de ajuste de pH, traductor, diluyentes, rellenos, solventes u otros excipientes farmacéuticamente
15 aceptables.

De acuerdo con una modalidad de los aspectos anteriores, los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que comprende reductor biocompatible, traductor, agente de ajuste de pH, relleno y radioprotector seleccionado del grupo que consiste de ácido gentísico, ácido
20 para amino benzoico, ácido maleico, ácido antranílico o sus sales farmacéuticamente aceptables o combinaciones de los mismos.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la composición no radioactiva comprende tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables; un radio protector seleccionado del grupo que consiste de ácido gentísico,

ácido maleico, ácido para amino benzoico, ácido antranílico; un traductor
seleccionado de ácido glucónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico,
ácido glucoheptónico, ácido benzoico, fenol o ácido fosfónico o sus sales
farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos; en donde la
5 composición es libre de ácido ascórbico y conservantes antimicrobianos.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, la composición
radiofarmacéutica comprende (a) un complejo ^{99m}Tc de tetrofosmina; (b)
tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionadas de
sulfosalicilato, disulfosalicilato; (c) por lo menos uno o más radio protectores
10 seleccionados del grupo que consiste de ácido gentísico, ácido maleico, ácido
para amino benzoico, ácido antranílico o sus sales farmacéuticamente
aceptables o combinaciones de los mismos; (d) por lo menos uno o más
traductores seleccionados de ácido glucónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido
tartárico, ácido glucoheptónico, ácido benzoico, fenol o ácido fosfónico o sus
15 sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos; (e) un
agente reductor tal como dihidrato de cloruro estannoso, tartrato estannoso,
fosfato estannoso, citrato estannoso; en donde la composición es libre de ácido
ascórbico y conservantes antimicrobianos.

En otro aspecto de la presente invención, un proceso para producir una
20 composición liofilizada, útil para imágenes de diagnóstico, comprende los
pasos de:

- (a) preparar una solución acuosa de tetrofosmina o sales
farmacéuticamente aceptables;

- (b) adicionar por lo menos uno o más radioprotectores seleccionados del grupo que consiste de ácido gentísico, ácido maleico, ácido para amino benzoico, ácido antranílico o sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 5 (c) adicionar por lo menos uno o más agentes reductores tales como un dihidrato de cloruro estannoso, tartrato estannoso, fosfato estannoso, citrato estannoso o sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 10 (d) adicionar por lo menos uno o más traductores seleccionados de ácido glucónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glucoheptónico, ácido benzoico, fenol o ácido fosfónico o sus sales farmacéuticamente aceptables;
- (e) liofilizar dicha solución.

En un aspecto de la presente invención, la composición

15 radiofarmacéutica comprende complejo de ^{99m}Tc de tetrofosmina; tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionadas de sulfosalicilato, disulfosalicilato, bromhidrato, clorhidrato; un radio protector seleccionado del grupo que consiste de ácido gentísico, ácido maleico, ácido para amino benzoico, ácido antranílico o sus sales farmacéuticamente aceptables y

20 combinaciones de los mismos; en donde la composición es libre de ascorbato o ácido ascórbico; un traductor seleccionado de ácido glucónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glucoheptónico, ácido benzoico, fenol o ácido fosfónico o sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde la

composición tiene una pureza radioquímica de por lo menos 90% después de 12 horas de almacenamiento de 2 a 30°C.

En otro aspecto de la presente invención, se suministra un proceso para la preparación de múltiples dosis unitarias de paciente de composición radiofarmacéutica de tetrofosmina que comprende: reconstituir la composición liofilizada con una solución estéril de ^{99m}Tc -pertechnetato o primer un portador biocompatible seguido por una solución estéril de ^{99m}Tc -pertechnetato para obtener el radiofarmacéutico de ^{99m}Tc -tetrofosmina deseado a ser retirado en un contenedor grado clínico para obtener dosis deseadas cuando se requiera.

En otro aspecto de la presente invención, se suministra el uso de una composición radiofarmacéutica estable que comprende tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en la delineación escintigráfica de regiones de isquemia miocárdica reversible en la presencia o ausencia de miocardio infartado y para la evaluación de función ventricular.

En una modalidad, se suministra una composición no radiofarmacéutica estable que comprende tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables y ácido gentísico como radioprotector caracterizada porque dicha composición retiene por lo menos 95% p/p de tetrofosmina total después de almacenamiento a temperatura de 2 a 30°C por al menos tres meses, preferiblemente cinco meses, más preferiblemente seis meses.

En una modalidad, una composición radiofarmacéutica comprende (i) un complejo de ^{99m}Tc de tetrofosmina; (ii) disulfosalicilato de tetrofosmina; (iii)

ácido gentísico como radioprotector; en donde la relación molar de tetrofosmina a ácido gentísico está en el rango de 0.01:1.0 a 1.0:1.0.

En una modalidad, una composición estable no radiofarmacéutica que comprende tetrofosmina, ácido gentísico, en donde la relación molar de tetrofosmina a ácido gentísico está en el rango de 0.01:1.0 a 1.0:1.0, se caracteriza porque dicha composición retiene por lo menos 95% p/p de tetrofosmina total después de almacenamiento a temperatura de 2 a 30°C por al menos seis meses.

En otro aspecto, la presente invención suministra una composición de tetrofosmina después de reconstitución con ^{99m}Tc -pertechnetato, la cual tiene una pureza radioquímica de por lo menos 90% después de 12 horas de almacenamiento a temperatura de 2 a 30°C.

En otro aspecto, la presente invención suministra una composición de tetrofosmina después de reconstitución con ^{99m}Tc -pertechnetato, la cual tiene una pureza radioquímica de por lo menos 90% después de 12 horas después de almacenamiento de la composición a temperatura de 2 a 30°C por seis meses.

En una modalidad, se suministra una composición estable no radioactiva que comprende tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables, ácido gentísico, en donde la composición es estable a temperatura ambiente por al menos seis meses.

En una modalidad, una composición estable liofilizada de tetrofosmina comprende tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y tiene un contenido de humedad menor a 10%.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se suministra un contenedor o frasco de grado clínico o jeringas precargadas o ampollas que son adecuadas para administración segura a pacientes.

En otra modalidad de la invención, la composición no radioactiva estable
5 comprende tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la composición comprende uno o más agentes reductoras. Los agentes reductores como estannoso, son susceptibles a oxidación o hidrolisis y, por lo tanto, la composición que comprende dichos agentes también se vuelve susceptible a oxidación.

10 En una modalidad de la presente invención, las composiciones son preparadas en ambiente controlado usando un gas inerte. Las composiciones liofilizadas finales son preparadas en dicha atmósfera controlada de modo que el frasco liofilizado comprende menos de 5 por ciento de contenido de oxígeno en el espacio superior del frasco. Mantener un nivel adecuado de estannoso en
15 la composición es importante para reducir tecnecio para reducir el estado de oxidación, lo cual es requerido para complejación con tetrofosmina.

En otra modalidad, la presente invención suministra una composición farmacéutica estable que comprende menos de 5% del contenido de oxígeno en el espacio superior del frasco.

20 El gas en el espacio superior por encima de la composición en el frasco es adecuadamente un gas inerte. Por el término “gas inerte” se entiende un gas que sería utilizado para suministrar una “atmósfera inerte” a la composición. Dicho gas no se somete a reacciones químicas con compuestos orgánicos y, por lo tanto, es compatible con un amplio rango de compuestos sintéticos

incluso en almacenamiento prolongado por varias horas o incluso semanas en contacto con el gas. Gases adecuados incluyen, pero no se limitan a, helio, neón, argón, nitrógeno, dióxido de carbono o combinaciones de los mismos.

Cada frasco de composición incluye tetrofosmina o sus sales
5 farmacéuticamente aceptables de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 50 mg.

En otra modalidad, la presente invención se relaciona con una composición no radioactiva estable que comprende tetrofosmina o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad de agente reductor en la
10 composición radiofarmacéutica está en un exceso molar a un compuesto ^{99m}Tc . Preferiblemente, el reductor usado en la presente invención está entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 15% (p/p).

Otra modalidad de la presente invención abarca una composición no radioactiva estable que comprende tetrofosmina o su sal farmacéuticamente
15 estable y un traductor farmacéuticamente aceptable. También se puede usar una combinación de traductores que realizan la misma función para lograr las características de formulación deseada.

En otra modalidad, la presente invención incluye una composición no radioactiva estable que comprende tetrofosmina o su sal farmacéuticamente
20 estable, en donde la composición comprende uno o más agentes de ajuste de pH farmacéuticamente aceptables tales como tricina, fosfato o TRIS [tris(hidroximetil)aminometano]; bases farmacéuticamente aceptables tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, o mezclas de éstos.

En otra modalidad, la presente invención incluye una composición no radioactiva estable que comprende tetrofosmina o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el pH varía de 4.0 a 10.0.

La composición radiofarmacéutica estable que comprende tetrofosmina o su sal farmacéuticamente aceptable, se suministra en un contenedor grado clínico adecuado como un frasco o jeringas precargadas que son adecuadas para la administración segura en pacientes. La jeringa precargada puede opcionalmente ser provista con un escudo de jeringa para proteger al operador de la dosis radioactiva.

La composición radiofarmacéutica estable que comprende tetrofosmina o su sal farmacéuticamente aceptable, es compatible con un sistema de cierre de contenedor de grado clínico.

La presente invención suministra kits no radioactivos para la preparación de la composición radiofarmacéutica estable ^{99m}Tc . Dichos kits comprenden frascos liofilizados no radioactivos convencionales que contienen los reactivos necesarios y pretenden ser reconstituídos con ^{99m}Tc -pertechnetato (TcO_4^-) de un suministro de ^{99m}Tc para obtener la composición radiofarmacéutica ^{99m}Tc estéril deseada. Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden una radioactividad de 1mCi a 2400mCi.

En una modalidad separada, la presente invención se relaciona con kits no radioactivos para la preparación de la composición radiofarmacéutica ^{99m}Tc estable, en donde los kits comprenden: (i) un frasco liofilizado no radioactivo que contiene tetrofosmina, reductor y traductor; agente amortiguador, radio

protector; (ii) un frasco que contiene ^{99m}Tc -pertechnetato (TcO_4^-) a partir de un suministro de ^{99m}Tc .

En otra modalidad independiente, la presente invención se relaciona con el uso de una composición radiofarmacéutica estable que comprende tetrofosmina o su sal farmacéuticamente aceptable en la delineación escintigráfica de regiones de isquemia miocárdica reversible en la presencia o ausencia de miocardio infartado y para la evaluación de la función ventricular. La composición de acuerdo con la presente invención puede ser usada para el diagnóstico de otros órganos también.

Habiendo descrito la invención con referencia a ciertas modalidades preferidas, otras modalidades se volverán evidentes para el experto en la materia a partir de la consideración de la descripción. La invención además se define por referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle el método para la preparación de composiciones radiofarmacéuticas que comprenden tetrofosmina. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden practicar o realizar varias modificaciones, tanto a materiales como a métodos, sin salirse del alcance de la invención. Los siguientes ejemplos se definen para ilustrar la invención y limitan el alcance de la invención.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar ciertas modalidades preferidas de la invención y no son limitantes en naturaleza.

Ejemplo 1: Composición liofilizada por frasco que comprende tetrofosmina se suministra en la Tabla 1

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad (% p/p)			
	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo C	Ejemplo D
Disulfosalicilato de Tetrofosmina	13.00-15.00	13.14-14.53	14.72	14.19
Dihidrato de Cloruro Estannoso	0.37-0.5	0.37-0.46	0.44	0.43
D-Gluconato de sodio	12.00-16.00	12.65-15.47	14.97	14.43
Bicarbonato de sodio	50.00 - 62.00	50.59-61.84	54.89	52.91
Ácido Gentísico*	15.00-17.00	13.54-15.00	14.97	18.03

*También se puede usar ácido para amino benzoico, ácido maleico, ácido antranílico.

Procedimiento:

- 5 Aproximadamente 90% del volumen total de Agua para Inyección (WFI) fue adicionado a un recipiente de preparación. El WFI fue desoxigenado. Se disolvió tetrofosmina, agente reductor seleccionado de dihidrato de cloruro estannoso, traductor seleccionado de D-gluconato de sodio, radioprotector seleccionado de ácido gentísico, ácido para amino benzoico, ácido maleico,
- 10 ácido antranílico y combinaciones de éstos y carbonato de hidrógeno de sodio. La solución obtenida fue desoxigenada y el volumen final y la solución de carga fueron desoxigenadas. La solución fue filtrada de forma estéril. Los frascos se taparon parcialmente y luego se liofilizaron.

Ejemplo 2: Procedimiento de Radiomarcado

El frasco de prueba se ubicó en una olla de estaño adecuada y se almacenó bajo una atmósfera suave de nitrógeno. Una aguja de ventilación estéril se insertó a través de la pulpa de caucho. Hasta 2.4 Ci de eluado generador de ^{99m}Tc -tecnecio diluido con aproximadamente 15.0 mL de inyección de cloruro de sodio se inyectaron en el frasco. Antes de remover la jeringa del frasco, se retiró 2 mL de gas de encima de la solución y luego se removi6 la aguja de ventilaci6n. El contenido del frasco se mezcl6 suavemente para asegurar la solubilizaci6n completa del polvo y se incub6 a temperatura ambiente por 15 minutos. Se revis6 el RCP a 30 minutos y a 12 horas. El producto reconstituido fue almacenado a una temperatura de 2 a 8°C por 12 horas.

Ejemplo 3: Análisis de pureza radioquímica por cromatografía de papel ascendente

Se midi6 el RCP de las formulaciones de prueba reconstituidas y la formulaci6n comercializada (Myovoew® 30 mL) usando dos sistemas cromatogr6ficos.

Sistema 1: Fase estacionaria: ITLC-SA (tira de 1x10 cm); **Fase m6vil:** acetona y diclorometano (65:35)

Sistema 2: Fase estacionaria: ITLC-SG (tira de 2x20 cm); **Fase m6vil:** acetona y diclorometano (65:35)

Método: Para determinar la cantidad de tecnecio libre, se aplic6 un volumen de 10 a 20 µL de inyecci6n aproximadamente 1.0 cm desde el fondo de un papel de fibra de vidrio de 1 x 10 cm sin calentar impregnado con tira de ácido silícico (ITLC-SA/ITLC-SG). El cromatograma fue desarrollado

inmediatamente por cromatografía ascendente usando un sistema solvente que consiste de una mezcla de acetona y diclorometano (65:35). El cromatograma se dejó secar al aire. Se determinó la distribución de radioactividad del cromatograma por escaneo con Bioscan. El valor frontal relativo (RF), el cual se define como la relación de posición de componente a la distancia total viajada por el frente de solvente, de ^{99m}Tc tetrofosmina de tecnecio, se encontró aproximadamente a 0.5. Se registró el RCP basado en el % de ROI (región de interés) en el reporte Bioscan. Los resultados de la formulación de prueba de los Ejemplos A y B se ilustran en la Tabla 2.

10 **Tabla 2**

Formulación de Prueba	Pureza Radioquímica de ^{99m}Tc Tetrofosmina (%)		
	Actividad añadida	30 minutos	12 horas
Ejemplo A	1.0 Ci	97.45	94.63
	257 mCi	98.49	98.43
Ejemplo B	2.21 Ci	100	95.4
	2.01 Ci	99.64	95.35
Myoview [®] (30 mL)	1.86 Ci	97.12	92.96

La pureza radioquímica de la composición de prueba del Ejemplo C se comparó con Myoview (30mL) comercialmente disponible a temperatura de 2 a 8°C por seis meses. Los resultados se ilustran en la Tabla 3.

15 **Tabla 3**

Composición	Almacenada de 2 a 8°C	
	Tiempo después de etiquetado	Pureza radioquímica

Myoview	1 hora	90.3
	12 horas	87.2
Ejemplo C (6 Meses)	1 hora	99.0
	12 horas	95.5

A partir de los anteriores resultados es evidente que las composiciones de acuerdo con la presente invención suministran pureza radioquímica superior en comparación con las composiciones comercialmente disponibles Myoview® (30mL).

Ejemplo 5: Datos de Bio-distribución animal

Se determinó la bio-distribución después del etiquetado de tenetio-99m de la composición del Ejemplo A. Alícuotas de solución fueron inyectadas intravenosamente en la vena de la cola de ratas. Se determinó el % de dosis inyectada (ID)/órgano en 10 minutos, 1 hora, 2 horas, y 4 horas después de la inyección.

La Tabla 4 muestra la comparación de la bio-distribución (10 minutos después de la inyección) en animales entre la formulación de prueba (Ejemplo A) y la formulación comercial (Myoview®). La Tabla 5 muestra la comparación de Bio-distribución (1 hora después de la inyección) en animales entre la formulación de prueba (Ejemplo A) y la formulación comercial. La Tabla 6 muestra la comparación de Bio-distribución (2 horas después de la inyección) en animales entre la formulación de prueba (Ejemplo A) y la formulación comercial. La Tabla 7 muestra la comparación de Bio-distribución (4 horas

después de la inyección) en animales entre la formulación de prueba (Ejemplo A) y la formulación comercial.

Tabla 4

Bio-distribución de Formulación de Prueba y Myoview® (10 minutos después de inyección)		
Órgano	% ID/Órgano	
	Ejemplo A	Myoview®
Sangre	0.78	0.76
Hígado	7.86	5.42
Riñones	7.63	5.83
Estómago	1.64	1.39
Intestinos	18.85	19.83
Músculo	0.33	0.28
Bazo	0.99	0.95
Pulmón	1.09	1.27
Corazón	1.84	1.54

5 **Tabla 5**

Bio-distribución de Formulación de Prueba y Myoview® (1 hora después de inyección)		
Órgano	% ID/Órgano	
	Ejemplo A	Myoview®
Sangre	0.34	0.32
Hígado	2.69	1.95
Riñones	3.53	2.45
Estómago	1.14	0.94
Intestinos	33.61	26.3
Músculo	0.45	0.36

Bazo	0.53	0.37
Pulmón	0.81	0.91
Corazón	1.94	1.49

Tabla 6

Bio-distribución de Formulación de Prueba y Myoview® (2 horas después de inyección)		
Órgano	% ID/Órgano	
	Ejemplo A	Myoview®
Sangre	0.2	0.21
Hígado	1.44	1.21
Riñones	2.35	1.65
Estómago	0.92	0.79
Intestinos	35.29	27.01
Músculo	0.33	0.31
Bazo	0.28	0.17
Pulmón	0.5	0.75
Corazón	1.53	1.06

Tabla 7

Bio-distribución de Formulación de Prueba y Myoview® (4 horas después de inyección)		
Órgano	% ID/Órgano	
	Ejemplo A	Myoview®
Sangre	0.15	0.16
Hígado	0.71	0.97
Riñones	1.06	1.17
Estómago	0.53	0.63

Intestinos	33.7	39.81
Músculo	0.32	0.23
Bazo	0.11	0.1
Pulmón	0.34	0.64
Corazón	1.29	1.41

A partir de los anteriores resultados es evidente que las formulaciones de prueba de acuerdo con la presente invención suministran bio-distribución comparable con respecto a las composiciones comercialmente disponibles Myoview® (30mL).

Ejemplo 6: La formulación de prueba liofilizada preparada en el Ejemplo C se sometió a prueba de estabilidad a temperatura de $5^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ por 6 meses y el contenido de tetrofosmina y ácido gentsico fue analizado por un método de Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC), mientras que el contenido de dihidrato de cloruro estnnoso fue medido por voltamperometría, el contenido de oxígeno en el espacio superior fue analizado por Cromatografía de Gas y el contenido de agua se analizó por Análisis Termo Gravimétrico (TGA). Se encontró que la forma de dosis preparada es estable y presentó los siguientes valores (referirse a la Tabla 8).

Tabla 8

Parámetros de Prueba	Límites Aceptables	Almacenado a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$			
		Inicial (%)	1 Mes (%)	3 Meses (%)	6 Meses (%)
Ensayo de tetrofosmina	90% - 110%	100.1	99.1	103.5	101.9

Contenido de Dihidrato de Cloruro Estannoso	NLT 32 %	92.1	91.4	89.4	89
Oxígeno superior (%)	NMT 2%	0.2	1.0	0.6	0.6

Ejemplo 7

La formulación liofilizada preparada en el EjemploD se sometió a prueba de estabilidad a temperatura de $5^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$ por 3 meses (referirse a la Tabla 9) y 25°C/60% RH por 1 mes (referirse a la Tabla 10). El contenido de tetrofosmina y ácido gentísico fue analizado por método de Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC), mientras que el contenido de dihidrato de cloruro estannoso fue medido por voltamperometría, el contenido de oxígeno en espacio superior se analizó por GC y el contenido de agua se analizó por TGA.

Se encontró que la forma de dosis preparada es estable y presentó los siguientes valores. (referirse a la Tabla 9 y 10):

Tabla 9

Parámetros de Prueba	Almacenado a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$		
	Inicial (%)	1 Mes (%)	3 Meses (%)
Ensayo de tetrofosmina	105.4	100.9	102.2
Contenido de Dihidrato de Cloruro Estannoso	84.3	84.9	83.7
Contenido de Ácido Gentísico	100.8	100.5	99.9

Oxígeno superior (%)	0.54	0.62	0.66
Contenido de agua	6.2	4.5	5.9

Tabla 10

Parámetros de Prueba	Almacenado a 25 °C/60% RH	
	Inicial (%)	1 Mes (%)
Ensayo de tetrofosmina	105.4	101.4
Contenido de Dihidrato de Cloruro Estannoso	84.3	83.0
Contenido de Ácido Gentísico	100.8	100.4
Oxígeno superior (%)	0.54	0.59
Contenido de agua	6.2	4.9

Ejemplo 8

- 5 La formulación liofilizada preparada en el Ejemplo B se sometió a prueba de estabilidad a 25°C/60% RH por 6 meses y el contenido de tetrofosmina fue analizado por método de Cromatografía Líquida de Alto Desempeño (HPLC), mientras que el contenido de dihidrato de cloruro estannoso se midió por voltamperometría. Se encontró que la forma de dosis preparada es estable y
- 10 presentó los siguientes valores de ensayo (referirse a la Tabla 11):

Tabla 11

Parámetros	Almacenado a 25 °C/60% RH
-------------------	----------------------------------

de Prueba	Límites Aceptables	Inicial	6 Meses
Ensayo de tetrofosmina	90% - 110%	101.7%	100.3%
Contenido de Dihidrato de Cloruro Estannoso	NLT 32 %	83.6%	81.6%

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

5 invención, varias modificaciones y variaciones serían evidentes para los expertos en la materia sin salirse del alcance, y el espíritu de esta invención.