



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 315 295**

(51) Int. Cl.:
A61K 51/04 (2006.01)
A61K 103/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01954337 .0**
(96) Fecha de presentación : **25.07.2001**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1307239**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.05.2003**

(54) Título: **Radiofármaco para obtención de imágenes diagnósticas que contiene un heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m.**

(30) Prioridad: **28.07.2000 JP 2000-228898**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

(73) Titular/es: **NIHON MEDI-PHYSICS Co., Ltd.**
3-4-10, Shinsuna
Koto-ku, Tokyo 136-0075, JP

(72) Inventor/es: **Duatti, Adriano;**
Bolzati, Cristina;
Uccelli, Licia;
Boschi, Alessandra;
Refosco, Fiorenzo y
Tisato, Francesco

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Radiofármaco para obtención de imágenes diagnósticas que contiene un heterocomplejo de nitrato de tecnecio-99m.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un radiofármaco apropiado para la obtención de imágenes diagnósticas, que contiene un heterocomplejo de nitrato de tecnecio-99m como ingrediente activo. Mas particularmente, la presente invención se refiere a un radiofármaco apropiado para la obtención de imágenes diagnósticas, que contiene como ingrediente activo un heterocomplejo de nitrato de tecnecio-99m que comprende nitrato de tecnecio-99m y dos ligandos diferentes coordinados con éste, es decir, un compuesto difosfina como aceptor de electrones π y un ligando bidentado como un dador de electrones π , y es apropiado para usar en un método de obtención de imágenes diagnósticas practicado sobre el cuerpo humano o animal, y especialmente para obtención de imágenes radiodiagnósticas del corazón y las glándulas adrenales.

Estado de la técnica

De los metales de transición radiactivos utilizados en radiofármacos, Tc-99m es un núclido utilizado con mucha frecuencia en el campo de la obtención de imágenes radiodiagnósticas debido a que es ventajoso, por ejemplo, porque como la energía de los rayos γ emitida por Tc-99m es 141 keV y la semi-vida de Tc-99m es 6 horas, Tc-99m es apropiado para tomar imágenes, y porque el Tc-99m se puede obtener fácilmente por medio de un generador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Se considera que si una sustancia fisiológicamente activa o similar puede unirse a este núclido sin afectar a la actividad, el compuesto resultante es útil como agente de diagnóstico o como agente terapéutico.

Los intentos abajo descritos se hicieron para conseguir dicha unión. Los complejos de nitrato de metal de transición son excelentes en estabilidad a hidrólisis. Por lo tanto, cuando un complejo de nitrato de metal de transición está sometido a una reacción de intercambio con cualquiera de los varios ligandos que tienen una actividad fisiológica útil, cuando se utilizan en un fármaco, el grupo nitrato del complejo de nitrato puede permanecer fuertemente unido al átomo de metal. Por consiguiente, se han propuesto complejos de nitrato de tecnecio que tienen varios sustituyentes. Por ejemplo, el documento WO 90/06137 describe complejo de bisditiocarbamato de dietilo-nitrato de Tc, bisditiocarbamato de dimetilo-nitrato de Tc, bisditiocarbamato de di-n-propil-nitrato de Tc, bisditiocarbamato de N-etil-N-(2-etoxietilo)nitrato de Tc, etc. Además, los documentos WO 89/08657, WO 92/00982, WO 93/01839 y similares describen procesos para producir un complejo de nitrato de tecnecio que comprende hacer reaccionar una polifosfina o similar como agente reductor para el tecnecio, con óxido de tecnecio, luego hacer reaccionar un nitrato de un metal o amonio como fuente de nitrógeno para el nitrato con el producto de reacción para convertirlo en el correspondiente nitrato, y luego coordinar un anticuerpo monoclonal fisiológicamente activo o similar con este nitrato.

En estos procesos, la elección del ligando fisiológicamente activo es tan importante que determina las propiedades del fármaco resultante. Pero, el complejo de nitrato de metal puede tener varios números de posiciones de coordinación desde monodentado a tetradentado y por lo tanto se obtiene en una pluralidad de formas. Por lo tanto, ha sido difícil obtener un solo complejo que tenga estequiométricamente un ligando específico fisiológicamente activo.

Los documentos WO 98/27100 y EP 0949265 describen que, cuando un compuesto difosfina está coordinado en dos de las cuatro posiciones de coordinación del nitrato de tecnecio-99m y un ligando bidentado que tiene un par de átomos dadores de electrones está coordinado en las dos posiciones de coordinación restantes, el ligando bidentado está estequiométricamente coordinado, de tal forma que se puede obtener un solo heterocomplejo de nitrato de tecnecio-99m estable. Si embargo, todavía no se ha obtenido un heterocomplejo de nitrato de tecnecio-99m formado por coordinación de un ligando bidentado específico que tenga una actividad fisiológica útil. Además, todavía no se ha obtenido un heterocomplejo de nitrato de tecnecio-99m que se acumule en órganos específicos, en particular, corazón y glándulas adrenales y que se acumule en estos órganos en una proporción superior a la de otros órganos, dando como resultado una clara distribución entre una imagen obtenida y un fondo.

Descripción de la invención

En vista de dichas condiciones, la presente invención tiene la intención de proporcionar un radiofármaco para la obtención de imágenes diagnósticas que comprende un heterocomplejo de nitrato de tecnecio-99m que está marcadamente acumulado en órganos específicos, en particular, corazón y glándula adrenal y por ello, es útil para la obtención de imágenes radiodiagnósticas.

Por ello, la presente invención proporciona un radiofármaco apropiado para la obtención de imágenes diagnósticas que comprende como ingrediente activo un heterocomplejo de nitrato de tecnecio-99m de fórmula (1):



donde $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{N})$ es nitrato de tecnecio-99m, PNP es un compuesto bisfosfinamina aceptor de electrones π seleccionado de bis(di(metoxipropil)fosfinoetil)metoxietilamina y bis(di(metoxipropil)fosfinoetil)etoxietilamina y XY es un ligan-

do bidentado dador de electrones π seleccionado de ditiocarbamato de N-dimetilo, ditiocarbamato de N-dietilo, ditiocarbamato de N-etoxi-N-etilo, ditiocarbamato de N-metoxietil-N-etilo, ditiocarbamato de N-etoxietil-N-isopropilo, ditiocarbamato de N-etoxietil-N-etilo, ditiocarbamato de N-metoxipropil-N-etilo y ditiocarbamato de N-dietoxietilo.

En el proceso de formación del heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m para uso según la presente invención, un fragmento $^{99m}\text{Tc}(\text{N})(\text{PNP})^{2+}$ formado por coordinación del compuesto bisfosfinamina (apropiadamente abreviado como PNP aquí en lo sucesivo) tiene una alta electrofili, y el ligando bidentado XY está selectiva y cuantitativamente coordinado con este fragmento para formar el heterocomplejo asimétrico monocatiónico de nitruro de tecnecio-99m $^{99m}\text{Tc}(\text{N})(\text{PNP})(\text{XY})^{+}$.

El ligando bidentado XY tal como se define mas arriba, tiene un par de átomos de azufre [S, S] como un par de átomos dadores de electrones. El heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m formado por coordinación de los dos ligandos diferentes PNP y XY, tal como se define mas arriba, es un complejo monocatiónico estable que tiene una alta solubilidad en grasa (véase Tabla 1 dada aquí en lo sucesivo). Dicho complejo es estable para la toma de imágenes de órganos, en particular, corazón y glándulas adrenales debido a que se acumula en órganos específicos, en particular el corazón y las glándulas adrenales y se acumula en estos órganos en una proporción superior a la de otros órganos, dando como resultado una clara distribución entre una imagen obtenida y un fondo.

Las Tablas 3 a 18 dadas en la presente memoria muestran la biodistribución, en ratas, de cada heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m obtenido usando bis(di(metoxipropil)fosfinoetil)metoxietilamina (PNP3) o bis(di(metoxipropil)fosfinoetil)-etoxietilamina (PNP5) como compuesto de bisfosfinoamina PNP y cada uno de los varios ligandos bidentados como ligando bidentado XY. Las Tablas 19 y 20 muestran, para comparar, datos sobre la biodistribución, en ratas, de cada complejo de tecnecio-99m de hexakis(2-metoxiisobutylisonitrilo) (abreviado en la presente memoria como $^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})$) y un complejo de tecnecio-99m de bis[bis(2-etoxietil)fosfino]etano-(tetrafosmina) (abreviado en la presente memoria como $^{99m}\text{Tc}(\text{Tf})$) que son complejos de tecnecio-99m diferentes en tipo de aquellos según la presente invención. Las Tablas 21 a 23 dadas en la presente memoria muestran datos que muestran las variaciones en el tiempo de la acumulación en corazón, las proporciones corazón/pulmón y las proporciones corazón/hígado para los complejos descritos mas arriba y también, para comparar, para un heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m obtenido usando bis(di(etoxipropil)fosfinoetil)etoxietilamina (PNP6) como un compuesto bisfosfinoamina y ditiocarbamato de N-dietoxietilo (DBODC) como ligando bidentado. Como se puede observar a partir de los datos, los heterocomplejos de nitruro de tecnecio-99m para uso según la presente invención están marcadamente acumulados en corazón y glándulas adrenales y su evacuación de los pulmones e hígado es rápida, de tal forma que se consiguen elevadas proporciones corazón/pulmón y corazón/hígado. Por ello, los heterocomplejos de nitruro de tecnecio-99m para uso según la presente invención han resultado ser útiles para la obtención de imágenes radiodiagnósticas de corazón y glándulas adrenales.

El heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m para uso según la presente invención puede ser formulado en un radiofármaco para la obtención de imágenes diagnósticas por su mezcla aséptica con aditivos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, estabilizantes como ácido ascórbico y ácido p-aminobenzoico; ajustadores de pH como tampón de carbonato sódico y tampón de fosfato sódico; solubilizantes como α,β,γ -ciclodextrinas, meglumina; y excipientes como D-manitol. Además, el radiofármaco para la obtención de imágenes diagnósticas de la presente invención puede ser proporcionado en forma de un kit para preparación en el momento de uso, que se obtiene combinando el heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m con los aditivos de arriba. Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona un kit apropiado para preparar un radiofármaco de la presente invención como se define mas arriba, que comprende un envase que contiene una composición que comprende un nitruro dador de nitrógeno y un agente reductor, y un envase que contiene una composición que comprende un compuesto bisfosfinamina PNP como se define mas arriba y un ligando bidentado XY como se define mas arriba.

El radiofármaco apropiado para la obtención de imágenes diagnósticas de la presente invención puede ser administrado por un medio parenteral convencional, tal como administración intravenosa, y la dosis del mismo se determina dependiendo del nivel de radiactividad en el cual la formación de imagen es considerada posible, en vista de la edad y peso corporal de un paciente, la condición de una enfermedad a curar, el aparato de imagen radiactiva a utilizar, etc. Cuando un radiofármaco para la obtención de imágenes diagnósticas obtenido usando una sustancia marcada con tecnecio-99m es administrado a un ser humano, la dosis del mismo es 37 MBq a 1.850 MBq, preferiblemente 185 MBq a 740 MBq, en términos de radiactividad del tecnecio-99m. El radiofármaco apropiado para la obtención de imágenes diagnósticas de la presente invención no tiene toxicidad aguda mientras se use en la dosis descrita mas arriba.

El heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m para uso según la presente invención se puede obtener fácilmente utilizando un kit que comprende componentes necesarios para formar dicho complejo. Por ejemplo, hay preparados un vial 1 que contiene un dador de nitrógeno, un agente reductor, un estabilizante y un ajustador de pH, y un vial 2 que contiene dos ligandos diferentes, es decir, un compuesto de bisfosfinoamina PNP como se define mas arriba y un ligando bidentado XY como se define mas arriba, y un disolvente para PNP. Luego, el $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ extraído de un generador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc es colocado en el vial 1. Por otro lado, la solución salina fisiológica es colocada en el vial 2 para disolver suficientemente los componentes, y se coloca una cantidad definida de la solución resultante en el vial 1, seguido de calentamiento a aproximadamente 100°C, por lo que se puede obtener el heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m.

ES 2 315 295 T3

El nitruro dador de nitrógeno es un componente necesario para formar el nitruro de tecnecio-99m, y el ácido ditiocarbámico, los derivados del ácido ditiocarbámico, la hidrazina, los derivados de la hidrazina, etc se utilizan como dadores de nitrógeno. En una realización, el nitruro dador de nitrógeno en el kit de la presente invención como se define mas arriba está seleccionado del ácido ditiocarbámico, derivados del ácido ditiocarbámico, la hidrazina y derivados de la hidrazina. Como agente reductor, se utiliza cloruro estannoso, hidrogenosulfito sódico y borohidruro sódico, fosfinas terciarias y tris-(m-sulfonatofenil)fosfina, etc. En una realización, el agente reductor en el kit de la presente invención como se define mas arriba se selecciona de cloruro estannoso, hidrogenosulfito sódico y borohidruro sódico, fosfinas terciarias y tris-(m-sulfonatofenil)fosfina. Como estabilizante, se prefiere el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Como ajustador de pH, se utilizan, de forma apropiada, el tampón de fosfato sódico y el tampón de carbonato sódico. Aunque, dependiendo del ligando PNP, se utiliza de forma apropiada γ -ciclodextrina como solubilizante del ligando PNP y tensioactivo para impedir la unión del heterocomplejo lipofílico de Tc-99m-nitruro a la goma y a las paredes de la jeringa.

Aunque el contenido de cada vial puede ser suministrado en forma de una solución, su liofilización facilita su almacenamiento y uso. En una realización, los contenidos de los envases en el kit de la presente invención como se define mas arriba han sido liofilizados.

La presente invención se ilustra mas abajo en mayor detalle con ejemplos. Los reactivos, método de análisis y similares utilizados en común en los siguientes ejemplos se describen mas abajo junto con sus abreviaturas.

20

(1) Compuesto bisfosfinamina (PNP):

PNP3; bis(di(metoxipropil)fosfinoetil)metoxietilamina (R^1 = un grupo metoxipropilo y R^2 = un grupo metoxietilo en la fórmula (1))

25

PNP5; bis(di(metoxipropil)fosfinoetil)etoxietilamina (R^1 = un grupo metoxipropilo y R^2 = un grupo etoxietilo en la fórmula (1))

PNP6 (para experimentos de comparación); bis(di(etoxipropil)fosfinoetil)-etoxietoxilamina (R^1 = un grupo etoxipropilo y R^2 = un grupo etoxietilo en la fórmula (1))

30

(2) Ligandos bidentados fisiológicamente activos (XY):

35

DTC (para experimentos de comparación); ditiocarbamato de N-metil-S-metilo

DMDC; ditiocarbamato de N-dimetilo

40 DEDC; ditiocarbamato de N-dietilo

DPDC (para experimentos de comparación); ditiocarbamato de N-dipropilo

NOME (para experimentos de comparación); ditiocarbamato de N-metoxi-N-metilo

45

NOET; ditiocarbamato de N-etoxi-N-etilo

RPOME; ditiocarbamato de N-metoxipropil-N-etilo

50 ISOET; ditiocarbamato de N-etoxietil-N-isopropilo

BOET; ditiocarbamato de N-etoxietil-N-etilo

POET; ditiocarbamato de N-metoxietil-N-etilo

55

DPODC (para experimentos de comparación); ditiocarbamato de N-dimetoxietilo

DBODC; ditiocarbamato de N-dimetoxietilo

60

(3) Reactivos utilizados para sintetizar complejos:

SDH; dihidrazida de ácido succínico

65 EDTA; ácido etilendiaminotetraacético

ES 2 315 295 T3

(4) *Heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m:*

Abreviado como $[^{99m}\text{Tc}(\text{N})(\text{PNP3})(\text{XY})]^+$, $[^{99m}\text{Tc}(\text{N})(\text{PNP5})(\text{XY})]^+$, $[^{99m}\text{Tc}(\text{N})(\text{PNP6})(\text{XY})]^+$ o heterocomplejo $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$.

(5) *Análisis cromatográfico:*

Se analizaron, por cromatografía en capa fina (TLC) y por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), los complejos $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ sujetos a experimentos. Las condiciones de cada cromatografía son las siguientes:

TLC:

Se utilizó un Instrumento Cyclone (fabricado, por Packard) equipado con una pantalla de imagen de fósforo como aparato de medida y placas de fase estacionaria $\text{SiO}_2\text{C18}$.

HPLC:

Se utilizó un aparato Beckman System Gold (fabricado, por Beckman) equipado con un Módulo de Disolvente 126, un Módulo detector de rastreo 166, un Módulo detector de radioisótopos 170, una pre-columna C18 de fase inversa (Ultrasphere Beckman, 4,6 x 45 mm), una columna C18 de fase inversa (Ultrasphere Beckman, 4,6 x 250 mm) y una muestra bucle de 100 μl .

(6) *Purificación de los complejos:*

Los heterocomplejos $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ se purificaron como sigue, con el fin de eliminar las influencias de impurezas, antes de ser usados en la evaluación analítica y biológica.

Se activó con 10,0 ml de agua desionizada un cartucho de resina de intercambio catiónico Sep-Pak (fabricado, por Walters Millipore). Luego, una solución que contiene cada heterocomplejo $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ se diluyó con 8 ml de agua desionizada y se pasó a través del cartucho. En el cartucho se retuvo del 50 al 90% de la radiactividad inicial. Tras lavar el cartucho con agua y etanol, el heterocomplejo $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ se recuperó haciendo pasar etanol/agua (90/10) que contiene n-Bu₄NBr (0,1 M).

Ejemplo 1

Síntesis de heterocomplejos de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$

Los heterocomplejos de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ se sintetizaron por los tres métodos siguientes. Los heterocomplejos de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ se pudieron obtener de forma similar por cualquiera de los métodos y todos ellos tenían una pureza radioquímica de 90 a 98% tal como se determinó por TLC.

Método 1

0,250 ml de $\text{Na}[^{99m}\text{TcO}_4]$ (50,0 MBq a 3,0 GBq) eluidos de un generador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc se colocaron en un vial que contenía 5 mg de SDH, 5 mg de EDTA, SnCl_2 (suspendido en 0,1 ml de solución salina fisiológica) y 1 ml de etanol. Tras guardar el vial a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió al mismo una solución de 1 mg de PNP3, PNP5 o PNP6, para un experimento de comparación, en 0,250 ml de etanol y luego, el vial se calentó a 100°C durante 15 minutos. Se añadió al mismo una solución de 1,0 mg de cada ligando bidentado predeterminado en 0,1 ml de solución salina fisiológica y luego, el vial se calentó a 100°C durante 15 minutos. Con ello, se obtuvieron los heterocomplejos monocatiónicos de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$. La pureza radioquímica de estos complejos fue de 94 a 98% tal como se determinó por TLC.

Método 2

0,250 ml de $\text{Na}[^{99m}\text{TcO}_4]$ (50,0 MBq a 3,0 GBq) eluidos de un generador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc se colocaron en un vial que contenía 5 mg de SDH, 5 mg de EDTA, SnCl_2 (suspendido en 0,1 ml de solución salina fisiológica) y 1 ml de etanol. Tras guardar el vial a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió al mismo una solución de 1,0 mg de cada ligando bidentado predeterminado en 0,1 ml de solución salina fisiológica y luego, se permitió reposar el vial durante 30 minutos. Se añadió al vial una solución de 1 mg de PNP3, PNP5 o PNP6 (para experimentos de comparación) en 0,250 ml de etanol y el vial se calentó a 100°C durante 15 minutos. Con ello, se obtuvieron los heterocomplejos monocatiónicos de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$. La pureza radioquímica de estos complejos fue de 93 a 98% tal como se determinó por TLC.

ES 2 315 295 T3

Método 3

0,250 ml de $\text{Na}[^{99\text{m}}\text{TcO}_4]$ (50,0 MBq a 3,0 GBq) eluidos de un generador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se colocaron en un vial que contenía 5 mg de SDH, 5 mg de EDTA, SnCl_2 (suspendido en 0,1 ml de solución salina fisiológica) y 1 ml de etanol. Tras guardar el vial a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió al mismo una solución de 1,0 mg de cada ligando bidentado predeterminado en 0,1 ml de solución salina fisiológica y una solución de 1 mg de PNP3, PNP5 o PNP6 (para experimentos de comparación) en 0,250 ml de etanol, seguido de calentamiento a 100°C durante 15 minutos. Con ello, se obtuvieron los heterocomplejos monocatiónicos de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{N})$. La pureza radioquímica de estos complejos fue de 90 a 95% tal como se determinó por TLC.

Los heterocomplejos de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{N})$ se sintetizaron por el Método 1 arriba descrito usando PNP3, PNP5 o PNP6 (para experimentos de comparación) como un compuesto de bisfosfinamina y ligando bidentado DTC (para experimento de comparación), DMDC, DEDC, DPDC (para experimentos de comparación), NOME (para experimentos de comparación), NOET, PROME, ISOET, BOET, DPODC (para experimentos de comparación) o DBODC, y se utilizaron en los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 2

Medida de Log k' (coeficiente de reparto)

Para varios heterocomplejos de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{N})$ sintetizados utilizando PNP3 como compuesto de bisfosfinamina en el Ejemplo 1, se determinaron los valores de Log k' a varias composiciones de una fase móvil de HPLC. Como fase móvil, se utilizaron mezclas de metanol y tampón fosfato (0,02 M, pH = 7,4) a un caudal de 1,0 ml/min. Para cada muestra, se midió el tiempo de retención a un mínimo de tres concentraciones diferentes de etanol en la fase móvil. Los valores de Log k' a un 0% de disolvente orgánico (Log k'_0) se extrapolaron a partir de la parte lineal de la curva Log k' = a + bC, donde C es la concentración de metanol, y Log k' es Log (tR-to)/to donde tR es el tiempo de retención de HPLC (min). El tiempo vacío de columna (t_0) se consideró como igual al tiempo de elución del ácido pertecnético.

Para el heterocomplejo de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{N})$ de DTC, se determinó el coeficiente de partición de Log P. Las condiciones de HPLC fueron las siguientes; A: $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (0,01 M, pH = 5) 10%, B: CH_3CN (THF 0,1%) 90%, C18, 0,5 ml/min. Los resultados de medida se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 3

Experimento para confirmar la estabilidad de los complejos de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{N})$

La estabilidad de los heterocomplejos de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{N})$ obtenido usando PNP3 como un compuesto de bisfosfinamina en el Ejemplo 1 se confirmó por reacción de intercambio de ligando con cisteína o glutatión.

250,0 μl de tampón fosfato (0,20 M, pH = 7,4), 100 μl de agua y 100 μl de cada uno de los heterocomplejos de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{N})$ purificados se mezclaron con 50 μl de cada solución de cisteína que tiene diferentes concentraciones de 10 mM y 1,0 mM, y la mezcla resultante se colocó en un tubo de análisis de polipropileno y se incubó en un termostato a 37°C . Se obtuvo una solución en blanco mezclando un volumen igual de agua sin adición de cisteína. Se extrajeron alícuotas de las soluciones resultantes a 15 min, 30 min, 60 min y 2 horas tras el comienzo de la incubación, y se analizaron por TLC. El mismo experimento de arriba se llevó a cabo excepto usando glutatión en lugar de cisteína. Se encontró que todas las muestras de heterocomplejos de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{N})$ eran estables frente a transquelación por cisteína o glutatión. Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1: Log P o Log k' y estabilidad del heterocomplejo de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$

Nº de prueba	Complejo de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$	Tiempo de retención (min)	Log P o Log k'	Estabilidad
1	$[\text{P}^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{DTC})^*]$	8,8	0,6	Estable
2	$[\text{P}^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{DMDC})^*]$	10,1	2,83	Estable
3	$[\text{P}^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{DEDC})^*]$	14,2	2,91	Estable
4	$[\text{P}^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{DPDC})^*]$	22,8	3,51	Estable
5	$[\text{P}^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{NOME})^*]$	10,3	2,84	Estable
6	$[\text{P}^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{NOET})^*]$	15,8	2,79	Estable
7	$[\text{P}^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{PROME})^*]$	14,0	3,28	Estable
8	$[\text{P}^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{BOET})^*]$	17,4	3,24	Estable
9	$[\text{P}^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{POET})^*]$	13,6	2,88	Estable
10	$[\text{P}^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{DPODC})^*]$	13,1	3,18	Estable
11	$[\text{P}^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{DBODC})^*]$	21,3	3,82	Estable

Nota 1) Carrera Nº 1:

Condiciones de HPLC; fase móvil A: $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (0,01 M, pH = 5) 10%, B: CH_3CN (THF 0,1%) 90%, C18, 0,5 ml/min, Log P (coeficiente de reparto) está mostrado.

Nota 2) Pruebas 2 a 11:

Condiciones de HPLC; fase móvil A: Tampón fosfato (0,02 M, pH = 7,4) 25%, B: CH_3OH 75%, Log k' (coeficiente de reparto) está mostrado.

Ejemplo 4

Medida de $\text{Log } k'$ y R_f

Los valores de $\text{Log } k'$ o, medidos a varias composiciones de la fase móvil, se determinaron para los heterocomplejos de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ obtenidos usando PNP5 o PNP6 como un compuesto de bisfosfinamina. El análisis de la relación entre los valores de $\text{Log } k'$ y la composición de la fase móvil rindieron valores de $\text{Log } k'$ extrapolados como una medida del reparto entre la fase hidrofóbica estacionaria y agua. Los valores de $\text{Log } k'$ se extrapolaron a partir de la parte lineal de la curva.

La cromatografía TLC se llevó a cabo en placas de gel de sílice y usando la mezcla etanol/cloroformo/tolueno/ $[\text{NH}_4][\text{CH}_3\text{COO}]$ (0,05 M) (5:3:3:0,5) como fase móvil. La actividad se reveló usando instrumentos Cyclone® (Packard) equipados con una pantalla de imagen de fósforo y un paquete de software OptiQuant. El análisis de HPLC se llevó a cabo en un instrumento Beckman System Gold equipado con un Módulo de Disolvente Programable 126, un Módulo detector de rastreo 166 y un Módulo detector de radioisótopos 170. Se utilizaron una pre-columna C18 de fase inversa (Ultrasphere Beckman, 4,6 x 45 mm), una columna C18 de fase inversa (Ultrasphere Beckman, 4,6 x 250 mm) y una muestra bucle de 100 μl . La fase móvil era metanol en varias mezclas (% v/v) con un tampón fosfato (pH = 7,4, 0,02 M) en un caudal de 1,0 ml min^{-1} . Antes de la inyección, todas las soluciones se purificaron usando un cartucho C_M Sep-Pak. El tiempo de elución (t_0) de un componente no retenido se consideró como igual al tiempo de elución del pertecnetato sódico (2,77 min). Los valores de $\text{Log } k'$ a un 0% de disolvente orgánico ($\text{Log } k'_0$) fueron extrapolados a partir de la parte lineal de la curva $\text{Log } k' = a + bC$, donde C es la concentración de metanol y $\text{Log } k' = \text{Log } (t_R - t_0)/t_0$ (tiempo de retención $t_R = \text{HPLC}$, min). Los resultados para los heterocomplejos de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Log k' y R_f del heterocomplejo de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$

Heterocomplejo de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$	LOG k'	R_f
PNP5 DBODC	3,69	0,65
PNP5 NOME	2,48	0,43
PNP5 ISOET	-	0,60
PNP5 BOET	-	0,54
PNP6 DBODC	-	0,80

Ejemplo 5

Biodistribución de los heterocomplejos de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$

La biodistribución se midió usando ratas hembra Sprague-Dawley (ratas SD), que pesaban de 200 g a 250 g. Cada uno de los heterocomplejos de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ purificados en la forma descrita mas arriba se diluyó con tampón fosfato (0,1 M, pH = 7,4) para obtener una solución final que tiene un contenido en etanol del 10%. Después de anestesiarse a las ratas SD con una inyección intramuscular de una mezcla de ketamina (80 mg/kg) y xilazina (19 mg/kg), se expuso quirúrgicamente la vena yugular de cada rata y se inyectó, en la vena yugular, 100 μl de una solución que contiene cada uno de los heterocomplejos de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ preparados de la forma descrita mas arriba. Las ratas ($n = 3$) se sacrificaron por dislocación cervical a diferentes tiempos post- inyección. Se extrajo sangre del corazón a través de una jeringa y se hizo un recuento. Se asumió que el contenido de sangre total era el 6,5% del total del peso corporal. Se extirparon los órganos de las ratas, se lavaron con solución salina fisiológica, se pesaron, y se contaron en un contador de pocillos de contraste de NaI. Las Tablas 3 a 8 muestran los resultados de las medidas de distribución.

Para comparar, las Tablas 19 y 20 muestran los resultados, obtenidos de la misma forma que arriba, de la medida de la biodistribución de (^{99m}Tc) (MIBI) y (^{99m}Tc) (Tf) que se han usado como fármacos para la obtención de imágenes diagnósticas para el flujo sanguíneo en miocardio.

Las Tablas 21 a 23 muestran datos que muestran las variaciones con el tiempo de la acumulación del corazón, las proporciones corazón/pulmón y las proporciones corazón/hígado para los heterocomplejos de $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ de la presente invención.

Como se puede ver en los datos, los heterocomplejos de nitrato de tecnecio-99m según la presente invención, se acumulan de forma marcada en corazón y glándulas adrenales y su evacuación de los pulmones e hígado es rápida, con lo que se consiguen altas proporciones corazón/pulmón y corazón/hígado. Por ello, los heterocomplejos de nitrato de tecnecio-99m según la presente invención se han probado para ser útiles para la obtención de imágenes radiodiagnósticas del corazón y las glándulas adrenales.

Tabla 3 de referencia Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DTC)] $^{+}$ (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,68 $\pm$ 0,20	0,26 $\pm$ 0,10	0,16 $\pm$ 0,00	0,04 $\pm$ 0,00	0,03 $\pm$ 0,00	0,02 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,00
Glándulas submaxilares	1,28 $\pm$ 0,42	1,48 $\pm$ 0,08	1,44 $\pm$ 0,07	1,36 $\pm$ 0,12	0,94 $\pm$ 0,22	1,29 $\pm$ 0,01	1,12 $\pm$ 0,12
Cerebro	0,11 $\pm$ 0,02	0,017 $\pm$ 0,004	0,010 $\pm$ 0,001	0,009 $\pm$ 0,001	0,007 $\pm$ 0,000	0,007 $\pm$ 0,002	0,005 $\pm$ 0,001
Corazón	1,87 $\pm$ 0,02	2,17 $\pm$ 0,02	2,58 $\pm$ 0,09	2,02 $\pm$ 0,10	1,67 $\pm$ 0,05	2,20 $\pm$ 0,10	2,23 $\pm$ 0,19
Pulmones	1,27 $\pm$ 0,20	0,73 $\pm$ 0,10	0,62 $\pm$ 0,05	0,48 $\pm$ 0,07	0,38 $\pm$ 0,00	0,18 $\pm$ 0,04	0,27 $\pm$ 0,00
Hígado	2,26 $\pm$ 0,36	3,46 $\pm$ 0,16	2,23 $\pm$ 0,50	0,77 $\pm$ 0,22	0,06 $\pm$ 0,10	0,23 $\pm$ 0,03	0,24 $\pm$ 0,04
Bazo	0,93 $\pm$ 0,20	0,68 $\pm$ 0,05	0,55 $\pm$ 0,03	0,39 $\pm$ 0,06	0,28 $\pm$ 0,01	0,24 $\pm$ 0,04	0,16 $\pm$ 0,03
Glándulas adrenales	1,71 $\pm$ 0,64	1,52 $\pm$ 0,11	1,08 $\pm$ 0,07	1,29 $\pm$ 0,13	0,76 $\pm$ 0,16	0,94 $\pm$ 0,08	0,39 $\pm$ 0,02
Riñones	9,39 $\pm$ 1,29	8,57 $\pm$ 0,89	6,51 $\pm$ 1,08	4,44 $\pm$ 0,69	3,64 $\pm$ 0,04	3,30 $\pm$ 0,06	3,03 $\pm$ 0,32
Intestino	2,99 $\pm$ 0,36	4,45 $\pm$ 0,90	15,34 $\pm$ 0,89	12,25 $\pm$ 0,82	10,43 $\pm$ 0,23	9,94 $\pm$ 0,29	3,04 $\pm$ 0,48
Músculo	0,16 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,00	0,18 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,03	0,18 $\pm$ 0,04	0,17 $\pm$ 0,01	0,13 $\pm$ 0,01

Tabla 4 Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DEDC)]* (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,42±0,03	0,19±0,01	0,06±0,01	0,05±0,01	0,02±0,00	0,015±0,001	0,010±0,000
Glándulas submaxilares	1,26±0,32	1,24±0,18	1,16±0,32	1,05±0,13	0,99±0,08	1,13±0,12	1,66±0,09
Cerebro	0,11±0,03	0,02±0,00	0,02±0,00	0,010±0,005	0,012±0,005	0,012±0,002	0,005±0,001
Corazón	2,74±0,10	2,55±0,02	2,84±0,00	2,90±0,09	2,26±0,20	2,50±0,04	2,85±0,04
Pulmones	1,69±0,34	0,85±0,05	0,92±0,10	0,94±0,01	0,59±0,08	0,52±0,03	0,51±0,02
Hígado	1,78±0,23	3,69 ±0,80	1,64±0,19	0,93±0,05	0,34±0,05	0,19±0,01	0,14±0,02
Bazo	2,26±0,24	0,88±0,10	0,19±0,02	0,96±0,02	0,64±0,04	0,52±0,09	0,36±0,06
Glándulas adrenales	3,29±0,62	2,54±0,12	1,86±0,02	3,34±0,48	1,79±0,32	2,16±0,62	3,46±0,43
Riñones	10,15±0,66	11,21±1,12	7,59±1,30	7,00±0,40	4,64±0,36	4,28±0,15	4,28±0,06
Intestino	4,48±1,44	4,25±0,60	13,65±2,55	13,34±3,81	7,87±3,81	6,26±1,86	6,95±3,71
Músculo	0,015±0,04	0,61±0,02	0,12±0,03	0,13±0,02	0,16±0,04	0,18±0,02	0,17±0,02

Tabla 5 Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (NOET)] $^{+}$ (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,26 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,02	0,05 $\pm$ 0,02	0,02 $\pm$ 0,00	0,03 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00
Glándulas submaxilares	2,13 $\pm$ 0,16	1,10 $\pm$ 0,14	1,11 $\pm$ 0,16	1,34 $\pm$ 0,14	1,06 $\pm$ 0,21	1,39 $\pm$ 0,21	1,66 $\pm$ 0,35
Cerebro	0,10 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,000	0,01 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00
Corazón	2,93 $\pm$ 0,02	2,87 $\pm$ 0,14	2,86 $\pm$ 0,40	3,11 $\pm$ 0,77	2,97 $\pm$ 0,43	2,42 $\pm$ 0,19	2,78 $\pm$ 0,21
Pulmones	1,29 $\pm$ 0,20	0,82 $\pm$ 0,09	0,63 $\pm$ 0,02	0,57 $\pm$ 0,71	0,60 $\pm$ 0,03	0,38 $\pm$ 0,09	0,34 $\pm$ 0,06
Hígado	1,56 $\pm$ 0,12	2,65 $\pm$ 0,17	1,36 $\pm$ 0,39	0,68 $\pm$ 0,23	0,54 $\pm$ 0,08	0,18 $\pm$ 0,12	0,09 $\pm$ 0,02
Bazo	1,76 $\pm$ 0,36	1,44 $\pm$ 0,12	1,20 $\pm$ 0,21	0,72 $\pm$ 0,12	1,02 $\pm$ 0,31	0,40 $\pm$ 0,02	0,41 $\pm$ 0,06
Glándulas adrenales	2,25 $\pm$ 0,50	2,08 $\pm$ 0,58	2,07 $\pm$ 0,60	1,75 $\pm$ 0,32	1,87 $\pm$ 0,38	1,55 $\pm$ 0,12	1,82 $\pm$ 0,70
Riñones	10,0 $\pm$ 0,40	10,6 $\pm$ 1,08	6,11 $\pm$ 1,08	4,88 $\pm$ 1,02	5,54 $\pm$ 0,63	3,28 $\pm$ 0,47	3,77 $\pm$ 0,49
Intestino	3,92 $\pm$ 0,94	6,84 $\pm$ 0,70	7,15 $\pm$ 1,46	8,78 $\pm$ 3,90	11,03 $\pm$ 3,80	5,53 $\pm$ 2,84	5,22 $\pm$ 3,07
Músculo	0,02 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,03	0,11 $\pm$ 0,04	0,17 $\pm$ 0,04	0,12 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,04	0,16 $\pm$ 0,02

Tabla 6 Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DMDC)] $^{+}$ (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,73±0,24	0,21±0,04	0,05±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	0,02±0,00	0,01±0,00
Glándulas submaxilares	1,19±0,38	1,50±0,15	1,44±0,12	1,73±0,24	1,31±0,14	1,50±0,22	1,51±0,10
Cerebro	0,16±0,02	0,02±0,01	0,02±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Corazón	2,55±0,02	2,41±0,14	2,45±0,23	2,39±0,22	2,17±0,07	2,55±0,18	2,33±0,26
Pulmones	1,17±0,13	0,86±0,11	0,54±0,08	0,38±0,03	0,33±0,01	0,23±0,01	0,18±0,02
Hígado	2,59±0,96	3,48 ±0,72	1,08±0,24	0,71±0,23	0,65±0,49	0,18±0,03	0,09±0,01
Bazo	1,37±0,29	0,66±0,16	0,38±0,05	0,26±0,01	0,21±0,02	0,13±0,02	0,07±0,02
Glándulas adrenales	2,21±0,25	1,14±0,14	1,51±0,29	1,00±0,20	1,04±0,25	1,09±0,28	1,04±0,03
Riñones	7,86±1,48	9,71±1,29	4,84±1,19	3,85±0,45	3,62±0,73	2,96±0,37	2,36±0,89
Intestino	4,44±0,57	3,71±1,31	13,54±3,02	12,96±1,59	11,87±3,34	8,22±5,24	3,05±0,99
Músculo	0,72±0,11	0,20±0,02	0,35±0,19	0,27±0,07	0,26±0,06	0,28±0,04	0,31±0,05

Tabla 7 de referencia Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (NOME)]⁺ (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,64±0,15	0,14±0,01	0,04±0,00	0,03±0,00	0,03±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00
Glándulas submaxilares	0,76±0,01	0,76±0,13	0,88±0,15	1,00±0,09	0,84±0,04	0,80±0,11	0,74±0,14
Cerebro	0,16±0,05	0,02±0,00	0,01±0,00	0,00±0,000	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Corazón	1,23±0,09	1,16±0,06	1,13±0,07	1,15±0,08	1,33±0,10	1,31±0,05	1,16±0,04
Pulmones	0,66±0,03	0,36±0,03	0,30±0,02	0,26±0,01	0,28±0,01	0,21±0,03	0,16±0,02
Hígado	1,24±0,04	1,75 ±0,16	0,76±0,10	0,54±0,03	0,30±0,02	0,12±0,02	0,07±0,01
Bazo	0,60±0,02	0,31±0,02	0,24±0,01	0,17±0,00	0,20±0,01	0,14±0,02	0,08±0,02
Glándulas adrenales	0,61±0,02	0,57±0,16	0,55±0,03	0,64±0,08	0,54±0,11	0,66±0,23	0,66±0,06
Riñones	0,258±0,15	4,60±0,34	2,26±0,35	1,94±0,35	2,23±0,06	1,93±0,27	1,66±0,23
Intestino	1,10±0,09	2,52±0,44	5,92±2,66	8,43±0,67	6,52±1,16	4,53±1,21	3,86±1,72
Músculo	0,11±0,08	0,11±0,00	0,16±0,03	0,15±0,01	0,14±0,01	0,11±0,01	0,12±0,01

Tabla 8 de referencia Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DPDC)] $^{+}$ (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,74 $\pm$ 0,08	0,11 $\pm$ 0,03	0,03 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,00	0,02 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00
Glándulas submaxilares	0,88 $\pm$ 0,20	0,70 $\pm$ 0,01	0,86 $\pm$ 0,14	0,93 $\pm$ 0,16	0,77 $\pm$ 0,06	0,72 $\pm$ 0,04	0,86 $\pm$ 0,18
Cerebro	0,08 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,000	0,01 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
Corazón	2,50 $\pm$ 0,09	2,09 $\pm$ 0,18	1,92 $\pm$ 0,28	1,76 $\pm$ 0,07	1,50 $\pm$ 0,06	1,74 $\pm$ 0,17	1,66 $\pm$ 0,16
Pulmones	0,83 $\pm$ 0,10	0,64 $\pm$ 0,11	0,44 $\pm$ 0,05	0,42 $\pm$ 0,05	0,28 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,02	0,24 $\pm$ 0,05
Hígado	0,57 $\pm$ 0,10	1,70 $\pm$ 0,51	1,13 $\pm$ 0,28	0,72 $\pm$ 0,14	0,43 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,05	0,07 $\pm$ 0,01
Bazo	0,97 $\pm$ 0,23	1,36 $\pm$ 0,20	1,27 $\pm$ 0,18	1,20 $\pm$ 0,16	0,78 $\pm$ 0,12	0,76 $\pm$ 0,18	0,56 $\pm$ 0,02
Glándulas adrenales	2,94 $\pm$ 0,88	1,97 $\pm$ 0,02	2,26 $\pm$ 0,41	2,38 $\pm$ 0,26	2,15 $\pm$ 0,41	2,21 $\pm$ 0,56	2,57 $\pm$ 0,71
Riñones	5,78 $\pm$ 1,97	6,19 $\pm$ 2,31	5,22 $\pm$ 2,39	5,62 $\pm$ 0,75	5,02 $\pm$ 1,34	3,93 $\pm$ 1,18	3,75 $\pm$ 0,24
Intestino	1,90 $\pm$ 0,48	2,68 $\pm$ 0,77	4,37 $\pm$ 2,13	5,06 $\pm$ 0,94	4,79 $\pm$ 2,32	7,68 $\pm$ 3,34	2,34 $\pm$ 1,44
Músculo	0,15 $\pm$ 0,05	0,11 $\pm$ 0,06	0,11 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,02

Tabla 9 de referencia Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DPODC)] $^{+}$ (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	1,36±0,02	0,30±0,09	0,21±0,00	0,08±0,02	0,04±0,00	0,02±0,01	0,01±0,00
Glándulas submaxilares	2,27±0,20	1,22±0,11	1,70±0,60	1,38±0,07	1,53±0,17	1,33±0,46	1,66±0,14
Cerebro	0,20±0,02	0,02±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00
Corazón	3,08±0,31	2,06±0,13	2,37±0,33	2,49±0,31	2,57±0,06	2,26±0,60	2,45±0,41
Pulmones	1,45±0,04	0,65±0,06	0,67±0,23	0,43±0,05	0,41±0,04	0,27±0,09	0,20±0,04
Hígado	3,48±0,24	3,71 ±0,36	3,49±0,09	1,86±0,47	1,30±0,71	0,42±0,23	0,16±0,04
Bazo	1,23±0,01	0,51±0,04	0,57±0,22	0,38±0,04	0,37±0,00	0,18±0,10	0,14±0,02
Glándulas adrenales	1,65±0,22	0,98±0,12	1,49±0,82	1,46±0,15	1,31±0,19	1,17±0,17	1,14±0,15
Riñones	6,36±0,13	8,21±0,62	6,82±3,62	5,63±2,05	4,88±0,56	3,44±0,76	3,43±0,38
Intestino	3,25±0,60	4,30±1,74	4,36±2,28	14,47±4,75	11,78±1,78	11,05±5,05	16,10±2,10
Músculo	0,27±0,02	0,25±0,04	0,29±0,08	0,39±0,12	0,32±0,08	0,27±0,04	0,36±0,12

Tabla 10 Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DBODC)] $^{+}$ (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,55±0,32	0,11±0,01	0,03±0,00	0,02±0,01	0,02±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00
Glándulas submaxilares	1,25±0,47	1,27±0,05	1,42±0,24	1,32±0,21	1,49±0,22	1,29±0,28	1,59±0,19
Cerebro	0,23±0,04	0,03±0,00	0,02±0,00	0,02±0,01	0,02±0,02	0,01±0,00	0,01±0,00
Corazón	3,57±0,14	3,42±0,19	3,65±0,56	3,32±0,18	3,27±0,36	3,27±0,62	3,00±0,42
Pulmones	1,54±0,03	1,01±0,49	0,77±0,10	0,84±0,06	0,69±0,12	0,34±0,11	0,27±0,05
Hígado	1,46±0,05	1,72 ±0,26	1,43±0,47	0,87±0,52	0,42±0,01	0,16±0,05	0,12±0,03
Bazo	1,84±0,49	2,00±0,07	1,28±0,12	0,92±0,10	0,95±0,02	0,42±0,11	0,21±0,03
Glándulas adrenales	2,68±0,44	2,87±1,00	2,30±0,73	2,69±0,37	2,94±0,18	2,17±0,35	2,53±0,27
Riñones	10,40±2,16	11,57±3,37	6,74±0,63	6,12±0,11	5,67±0,39	2,24±0,53	3,48±0,61
Intestino	2,43±0,49	7,42±1,03	12,11±2,92	13,03±3,19	13,41±4,62	4,39±2,86	7,03±2,61
Músculo	0,23±0,04	0,23±0,01	0,23±0,07	0,13±0,02	0,24±0,08	0,17±0,01	0,36±0,15

Tabla 11 Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (BOET)] $^{+}$ (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,40 $\pm$ 0,15	0,16 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,00	0,02 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00
Glándulas submaxilares	1,32 $\pm$ 0,45	1,26 $\pm$ 0,19	1,14 $\pm$ 0,14	1,08 $\pm$ 0,13	1,27 $\pm$ 0,35	1,34 $\pm$ 0,29	1,11 $\pm$ 0,18
Cerebro	0,21 $\pm$ 0,05	0,03 $\pm$ 0,00	0,02 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
Corazón	3,24 $\pm$ 0,78	3,14 $\pm$ 0,08	2,88 $\pm$ 0,33	3,09 $\pm$ 0,19	2,89 $\pm$ 0,18	2,84 $\pm$ 0,06	3,00 $\pm$ 0,24
Pulmones	0,98 $\pm$ 0,27	0,98 $\pm$ 0,23	0,69 $\pm$ 0,11	0,61 $\pm$ 0,15	0,44 $\pm$ 0,06	0,40 $\pm$ 0,07	0,22 $\pm$ 0,05
Hígado	1,87 $\pm$ 0,19	2,03 $\pm$ 0,24	1,22 $\pm$ 0,28	0,72 $\pm$ 0,14	0,45 $\pm$ 0,07	0,26 $\pm$ 0,03	0,12 $\pm$ 0,03
Bazo	2,14 $\pm$ 0,68	1,53 $\pm$ 0,17	1,14 $\pm$ 0,14	0,84 $\pm$ 0,06	0,62 $\pm$ 0,08	0,46 $\pm$ 0,07	0,40 $\pm$ 0,02
Glándulas adrenales	2,59 $\pm$ 0,73	2,77 $\pm$ 0,49	2,56 $\pm$ 0,20	2,34 $\pm$ 0,81	2,35 $\pm$ 0,24	2,04 $\pm$ 0,35	2,42 $\pm$ 0,22
Riñones	10,12 $\pm$ 1,80	12,13 $\pm$ 3,37	7,92 $\pm$ 1,01	5,22 $\pm$ 2,09	5,66 $\pm$ 0,46	3,66 $\pm$ 0,50	3,81 $\pm$ 0,10
Intestino	3,45 $\pm$ 0,46	4,68 $\pm$ 1,28	8,61 $\pm$ 2,43	12,25 $\pm$ 2,29	9,18 $\pm$ 6,12	8,78 $\pm$ 1,91	9,42 $\pm$ 0,81
Músculo	0,19 $\pm$ 0,04	0,20 $\pm$ 0,04	0,16 $\pm$ 0,07	0,15 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,04	0,21 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,05

Tabla 12 Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (POET)] $^{+}$ (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,40±0,20	0,13±0,02	0,04±0,00	0,03±0,00	0,03±0,01	0,01±0,00	0,01±0,00
Glándulas submaxilares	1,01±0,32	1,19±0,03	1,30±0,12	1,21±0,13	1,28±0,19	1,27±0,07	1,19±0,04
Cerebro	0,20±0,07	0,02±0,00	0,01±0,00	0,02±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00
Corazón	2,21±0,23	2,65±0,26	2,49±0,09	2,45±0,24	2,31±0,09	2,37±0,18	2,41±0,17
Pulmones	0,85±0,29	0,67±0,08	0,55±0,03	0,47±0,06	0,42±0,02	0,34±0,06	0,22±0,02
Hígado	1,70±0,29	2,39±0,41	1,74±0,22	0,86±0,29	0,44±0,09	0,18±0,05	0,09±0,02
Bazo	1,08±0,36	0,96±0,12	0,65 + 0,05	0,53±0,03	0,46±0,07	0,30±0,06	0,15±0,01
Glándulas adrenales	1,62±0,52	1,79±0,16	1,79±0,39	1,79±0,73	1,76±0,23	1,99±0,39	1,82±0,25
Riñones	7,36±1,08	9,94±1,22	5,40±0,27	5,27±0,85	4,29±0,61	3,41±0,71	2,45±0,29
Intestino	2,57±0,57	4,05±0,70	5,11±1,86	8,87±3,00 •	13,51±3,87	9,88±1,81	7,02±1,78
Músculo	0,19±0,05	0,17±0,02	0,16±0,04	0,21±0,11	0,19±0,08	0,17±0,03	0,26±0,04

Tabla 13 Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP3}) (\text{PROME})$] $^+$ (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,59±0,07	0,15±0,02	0,07±0,05	0,03±0,00	0,04±0,02	0,02±0,00	0,02±0,01
Glándulas submaxilares	1,70±0,35	1,51±0,03	1,44±0,15	1,41±0,11	1,46±0,52	1,46±0,22	1,59±0,31
Cerebro	0,17±0,06	0,02±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Corazón	2,62±0,06	2,76±0,47	2,33±0,33	2,46±0,15	2,62±0,35	2,41±0,32	2,71±0,23
Pulmones	1,09±0,17	0,84±0,08	0,56±0,05	0,47±0,02	0,31±0,07	0,21±0,05	0,18±0,00
Hígado	1,65±0,11	2,04±0,24	1,53±0,54	0,68±0,05	0,41±0,14	0,12±0,02	0,10±0,01
Bazo	1,32±0,07	0,99±0,07	0,71±0,04	0,51±0,01	0,31±0,06	0,15±0,04	0,12±0,01
Glándulas adrenales	1,81±0,06	2,72±0,51	2,08±0,49	2,03±0,45	1,45±0,06	1,88±0,25	1,61±0,28
Riñones	7,99±0,11	10,31±1,05	6,01±1,55	4,14±0,06	3,10±1,83	2,62±0,50	2,71±0,57
Intestino	2,84±0,46	5,52±1,16	8,15±1,02	7,22±0,56	10,76±2,35	6,66±1,16	7,85±1,25
Músculo	0,17±0,04	0,18±0,00	0,19±0,02	0,19±0,04	0,23±0,07	0,19±0,05	0,18±0,03

Tabla 14 Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N}(\text{PNP5})(\text{DBODC}))^+$] (% dosis/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	6,65±0,50	0,11±0,02	0,03±0,01	0,02±0,00	0,02±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00
Glándulas submaxilares	0,16 ±0,02	1,77±0,18	1,79±0,23	1,57±0,23	1,88±0,50	1,84±0,10	2,09±0,14
Cerebro	0,45±0,09	0,03±0,00	0,01±0,00	0,01±0,01	0,01±0,00	0,01±0,00	0,00±0,00
Corazón	5,01±0,16	3,94±0,32	3,69±0,29	3,63±0,46	3,73±0,48	3,76±0,39	3,31±0,06
Pulmones	6,58±1,09	0,99±0,36	0,88±0,03	0,57±0,08	0,64±0,13	0,46±0,07	0,25±0,01
Hígado	0,82±6,09	2,66±0,88	1,61±0,21	0,96±0,09	0,72±0,06	0,20±0,05	0,10±0,03
Bazo	1,75±0,21	2,68±0,45	1,79±0,31	1,41±0,12	0,92±0,34	0,41±0,30	0,21±0,06
Glándulas adrenales	2,87±0,37	3,95±0,76	3,73±1,03	3,00±0,55	3,36±0,05	4,17±0,48	3,44±0,88
Riñones	3,71±2,38	14,69±2,30	9,16±1,08	6,58±0,80	6,70±0,98	5,73±0,55	3,48±0,14
Intestino	1,71±1,33	7,97±0,94	9,04±1,71	9,63±1,60	6,70±0,71	6,52±7,65	6,57±5,38
Músculo	0,09±0,11	0,20±0,04	0,21±0,05	0,17±0,02	0,19±0,04	0,21±0,03	0,23±0,06

Tabla 15 de referencia Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (NOME)] $^{+}$ (% dosis/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	2,18±0,74	0,15±0,01	0,07±0,01	0,03±0,00	0,03±0,01	0,02±0,00	0,01±0,00
Glándulas submaxilares	1,41±0,50	2,34±0,09	2,16±0,09	1,78±0,18	1,99±0,18	1,88±0,47	1,95±0,19
Cerebro	0,08±0,02	0,01±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,00±0,00
Corazón	2,74±2,14	2,14±0,34	2,08±0,32	2,08±0,10	2,11±0,25	2,05±0,31	2,25±0,18
Pulmones	1,07±0,21	0,57±0,07	0,45±0,04	0,46±0,07	0,37±0,04	0,29±0,07	0,23±0,01
Hígado	2,99±1,15	3,63±0,69	2,77±0,51	1,59±0,36	0,93±0,12	0,33±0,05	0,21±0,05
Bazo	1,03±0,31	0,88±0,15	0,59±0,05	0,48±0,03	0,31±0,02	0,17±0,02	0,16±0,03
Glándulas adrenales	1,65±0,23	1,60±0,33	1,80±0,29	1,74±0,31	1,29±0,38	1,30±0,38	1,65±0,11
Riñones	8,00±0,62	8,50±1,92	5,09±0,69	4,17±0,58	3,92±0,51	3,02±0,40	2,98±0,16
Intestino	2,28±0,31	5,65±1,51	8,42±2,25	15,58±8,20	14,61±7,86	10,97±2,29	14,39±6,43
Músculo	0,25±0,03	0,18±0,04	0,23±0,08	0,30±0,02	0,22±0,05	0,22±0,04	0,18±0,05

Tabla 16 Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP5}) (\text{ISOET})]^+$ (% dosis/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,93±0,20	0,14±0,02	0,04±0,01	0,02±0,00	0,02±0,00	0,02±0,00	0,01±0,00
Glándulas submaxilares	0,92±0,34	0,95±0,21	1,40±0,31	1,85±0,52	1,51±0,07	1,79±0,17	1,38±0,21
Cerebro	0,10±0,02	0,02±0,00	0,02±0,01	0,01±0,01	0,01±0,00	0,00±0,00	0,01±0,01
Corazón	3,35±0,51	2,33±0,17	2,91±0,36	2,86±0,07	2,47±0,49	2,74±0,19	2,44±0,05
Pulmones	2,44±1,06	0,74±0,16	0,73±0,29	0,50±0,09	0,45±0,04	0,35±0,03	0,22±0,03
Hígado	0,95±0,54	2,79±0,14	1,54±0,10	1,09±0,12	1,06±0,14	0,43±0,15	0,23±0,01
Bazo	1,16±0,20	1,11±0,14	1,28±0,16	1,20±0,23	0,35±0,08	0,73±0,18	0,41±0,13
Glándulas adrenales	2,22±0,66	2,24±0,15	2,70±0,42	2,70±0,56	2,72±0,35	2,23±0,42	2,98±0,45
Riñones	5,40±1,18	7,19±0,40	5,98±1,35	5,31±0,25	5,28±0,41	5,12±0,35	4,50±0,39
Intestino	3,70±1,58	3,68±0,67	7,12±2,04	7,44±2,27	8,36±0,32	8,29±0,61	8,00±0,75
Músculo	0,13±0,01	0,16±0,04	0,22±0,06	0,20±0,01	0,13±0,03	0,15±0,08	0,19±0,05

Tabla 17 Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N}) (\text{PNP5}) (\text{BOET})$]* (% dosis/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,38±0,15	0,10±0,05	0,03±0,01	0,02±0,00	0,02±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00
Glándulas submaxilares	1,28±0,25	1,21±0,21	1,15±0,04	0,94±0,13	1,38±0,17	1,24±0,12	1,17±0,14
Cerebro	0,17±0,05	0,02±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,01±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Corazón	3,59±0,78	2,89±0,28	2,68±0,21	2,63±0,21	2,56±0,26	2,69±0,19	2,67±0,45
Pulmones	0,84±0,27	0,61±0,21	0,54±0,12	0,53±0,03	0,36±0,03	0,40±0,06	0,20±0,04
Hígado	3,87±0,19	2,44±0,65	1,45±0,13	1,02±0,27	1,11±0,49	0,47±0,09	0,22±0,06
Bazo	1,25±0,48	1,42±0,09	1,09±0,11	0,93±0,11	0,70±0,05	0,55±0,02	0,30±0,11
Glándulas adrenales	2,59±0,73	2,31±0,17	2,87±0,16	2,55±0,32	2,69±0,41	2,54±0,23	2,84±1,00
Riñones	7,59±1,24	8,87±1,24	7,62±2,32	6,94±0,18	5,34±0,28	5,28±0,58	5,06±1,49
Intestino	4,11±0,46	5,63±0,93	6,14±2,07	8,46±1,55	12,02±0,69	8,70±4,94	5,89±4,35
Músculo	0,10±0,04	0,09±0,01	0,19±0,06	0,10±0,01	0,16±0,12	0,14±0,01	0,12±0,04

Tabla 18 Biodistribución en ratas de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (DBODC)] $^{+}$ (% dosis/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	1,42±0,76	0,17±0,01	0,06±0,02	0,03±0,01	0,05±0,03	0,02±0,00	0,02±0,01
Glándulas submaxilares	1,17±0,21	1,26±0,33	1,27±0,20	1,03±0,27	1,08±0,24	1,30±0,19	1,36±0,12
Cerebro	0,18±0,07	0,03±0,00	0,03±0,00	0,03±0,01	0,02±0,01	0,01±0,00	0,01±0,00
Corazón	2,26±0,82	1,241±0,14	1,39±0,30	1,18±0,18	1,05±0,19	1,10±0,11	1,29±0,16
Pulmones	3,87±1,89	1,25±0,42	1,10±0,21	0,80±0,16	0,60±0,08	0,48±0,02	0,33±0,05
Hígado	3,59±1,82	5,94±1,80	7,71±1,05	6,55±1,88	4,66±0,56	3,55±0,64	2,55±0,69
Bazo	1,68±0,35	3,85±0,26	4,00±0,90	3,13±0,78	2,43±0,23	2,64±0,29	2,02±0,50
Glándulas adrenales	2,60±0,10	3,49±1,04	4,48±1,75	3,19±0,15	3,08±0,21	3,49±0,16	3,47±0,83
Riñones	5,56±1,51	9,57±1,93	9,80±2,06	8,18±1,84	7,52±1,16	6,60±1,29	8,83±1,19
Intestino	2,91±0,73	3,54±0,75	6,21±0,16	8,54±1,88	7,75±2,71	8,37±3,09	9,70±2,51
Músculo	0,06±0,07	0,17±0,07	0,16±0,05	0,09±0,02	0,11±0,01	0,12±0,00	0,14±0,01

Tabla 19 de referencia Biodistribución en ratas del complejo (^{99m}Tc) (MIBI)* (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,34±0,07	0,11±0,01	0,07±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,03±0,00	0,02±0,00
Glándulas submaxilares	1,43±0,41	1,01±0,23	1,12±0,12	1,07±0,04	1,08±0,09	1,17±0,05	1,19±0,05
Cerebro	0,26±0,01	0,04±0,01	0,05±0,01	0,04±0,01	0,04±0,02	0,04±0,00	0,03±0,00
Corazón	3,56±0,22	3,25±0,17	3,37±0,45	3,16±0,22	3,70±0,04	3,18±0,17	3,04±0,14
Pulmones	1,65±0,08	1,18±0,13	1,36±0,31	0,99±0,11	0,72±0,01	0,47±0,24	0,47±0,06
Hígado	1,36±0,12	1,88±0,08	2,21±0,27	1,98±0,60	1,37±0,22	1,57±0,11	1,02±0,23
Bazo	2,65±0,26	2,76±0,66	3,16±0,62	2,11±0,18	2,89±0,29	1,88±0,15	1,23±0,18
Glándulas adrenales	2,80±0,17	1,60±0,01	3,28±0,39	3,05±0,04	3,49±0,67	3,50±0,60	2,43±0,13
Riñones	9,23±0,62	10,12±0,15	11,45±1,62	8,14±1,30	6,46±0,11	4,42±0,11	3,49±0,05
Intestino	3,55±0,37	3,71±0,01	5,40±0,33	4,90±0,23	5,42±0,05	6,49±1,43	4,15±1,02
Músculo	0,24±0,04	0,14±0,00	0,18±0,01	0,15±0,05	0,17±0,05	0,18±0,01	0,28±0,05

Tabla 20 de referencia Biodistribución en ratas del complejo (^{99}mTc) (Tf)⁺ (% ID/g)

Órgano	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
Sangre	0,48±0,05	0,22±0,01	0,05±0,00	0,04±0,00	0,03±0,00	0,04±0,01	0,02±0,00
Glándulas submaxilares	2,06±0,57	1,23±0,09	1,10±0,13	1,27±0,17	0,92±0,00	1,53±0,13	1,13±0,16
Cerebro	0,24±0,11	0,04±0,00	0,03±0,01	0,02±0,00	0,02±0,00	0,02±0,00	0,01±0,00
Corazón	2,79±0,42	3,15±0,28	2,57±0,35	2,74±0,13	2,45±0,14	2,79±0,52	2,65±0,07
Pulmones	1,03±0,22	0,85±0,08	0,77±0,10	0,67±0,10	0,67±0,08	0,51±0,05	0,35±0,01
Hígado	2,09±0,30	2,52±0,64	1,90±0,45	1,26±0,29	1,28±0,12	0,71±0,06	0,58±0,15
Bazo	1,73±0,03	2,08±0,45	1,40±0,18	1,14±0,24	1,45±0,04	1,11±0,10	0,97±0,02
Glándulas adrenales	1,75±0,09	2,38±0,12	2,28±0,38	2,05±0,25	1,81±0,18	3,08±0,01	2,66±0,18
Riñones	4,63±0,68	9,73±2,17	5,52±1,07	5,74±0,72	4,36±0,14	4,05±0,50	3,12±0,50
Intestino	2,64±0,91	5,22±0,69	7,70±1,41	7,33±1,11	10,52±1,70	8,88±1,94	7,02±0,74
Músculo	0,16±0,04	0,29±0,05	0,21±0,05	0,25±0,01	0,18±0,05	0,25±0,04	0,28±0,12

Tabla 21 Acumulación de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$] (PNP3, PNP5 o PNP6) (XY)⁺ en corazón de ratas (% ID/g)

Complejo ^{99m}Tc	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DTC) ⁺]	1,87±0,30	2,17±0,02	2,58±0,09	2,02±0,09	1,67±0,05	2,20±0,09	2,23±0,19
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DMDC) ⁺]	2,55±0,26	2,41±0,14	2,45±0,23	2,39±0,22	2,17±0,07	2,55±0,18	2,33±0,26
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DEDC) ⁺]	2,74±0,10	2,55±0,02	2,85±0,00	2,90±0,09	2,26±0,20	2,50±0,05	2,85±0,05
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DPDC) ⁺]	2,50±0,23	2,09±0,18	1,92±0,28	1,76±0,07	1,50±0,06	1,74±0,17	1,66±0,16
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (NOME) ⁺]	1,23±0,09	1,16±0,06	1,13±0,07	1,15±0,08	1,33±0,10	1,31±0,05	1,16±0,04
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (NOET) ⁺]	2,93±0,02	2,87±0,14	2,86±0,40	3,11±0,77	2,97±0,43	2,42±0,19	2,78±0,21
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (PROME) ⁺]	2,21±0,23	2,65±0,26	2,49±0,09	2,45±0,24	2,31±0,09	2,37±0,18	2,41±0,17
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (BOET) ⁺]	3,24±0,78	3,14±0,08	2,88±0,33	3,09±0,19	2,89±0,18	2,84±0,04	3,00±0,24
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (POET) ⁺]	2,62±0,06	2,76±0,47	2,33±0,33	2,46±0,15	2,62±0,35	2,41±0,32	2,71±0,23
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DPODC) ⁺]	3,08±0,31	2,06±0,13	2,37±0,33	2,49±0,31	2,57±0,06	2,26±0,06	2,45±0,41
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DBODC) ⁺]	3,57±0,14	3,42±0,19	3,65±0,56	3,32±0,18	3,27±0,36	3,27±0,62	3,00±0,42
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (DBODC) ⁺]	5,01±0,16	3,94±0,32	3,69±0,29	3,63±0,46	3,73±0,48	3,76±0,39	3,31±0,06
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (NOME) ⁺]	2,74±2,14	2,14±0,34	2,08±0,32	2,08±0,10	2,11±0,25	2,05±0,31	2,25±0,18
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (ISOET) ⁺]	3,35±0,51	2,33±0,17	2,91±0,36	2,86±0,07	2,47±0,49	2,74±0,19	2,44±0,05
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (BOET) ⁺]	3,59±0,78	2,89±0,28	2,68±0,21	2,63±0,21	2,56±0,26	2,69±0,19	2,67±0,45
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP6) (DBODC) ⁺]	2,26±0,82	1,24±0,14	1,39±0,30	1,18±0,18	1,05±0,19	1,10±0,11	1,29±0,16
(^{99m}Tc) (MIBI) ⁺	3,56±0,22	3,25±0,17	3,37±0,45	3,16±0,22	3,70±0,04	3,18±0,17	3,04±0,14
(^{99m}Tc) (Tf) ⁺	2,79±0,42	3,15±0,28	2,57±0,35	2,74±0,13	2,45±0,14	2,79±0,52	2,65±0,07

Tabla 22 Proporción de biodistribución en corazón/pulmón de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$] (PNP3, PNP5 o PNP6) (XY^+) en ratas

Complejo ^{99m}Tc	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DTC) $^+$]	1,47	2,97	4,13	4,22	4,41	12,51	8,25
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DMDC) $^+$]	2,18	2,80	4,54	6,29	6,58	11,09	12,94
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DEDC) $^+$]	1,62	3,01	3,08	2,99	3,86	4,70	5,61
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DPDC) $^+$]	3,01	3,27	4,36	4,19	5,36	5,11	6,91
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (NOME) $^+$]	1,86	3,22	3,77	4,42	4,75	6,24	7,25
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (NOET) $^+$]	2,27	3,28	4,55	5,42	4,98	6,31	8,27
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (PROME) $^+$]	2,60	3,96	4,53	5,21	5,50	6,97	10,95
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (BOET) $^+$]	3,31	3,20	4,17	5,07	6,57	7,10	13,64
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (POET) $^+$]	2,40	3,29	4,16	5,23	8,45	11,48	15,06
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DPODC) $^+$]	2,12	3,17	3,54	5,79	6,27	8,37	12,25
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DBODC) $^+$]	2,32	3,39	4,74	3,95	4,74	9,60	11,10
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (DBODC) $^+$]	0,76	3,98	4,19	6,37	5,83	8,17	13,24
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (NOME) $^+$]	2,56	3,75	4,62	4,52	5,70	7,07	9,78
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (ISOET) $^+$]	1,37	3,15	3,99	5,72	5,49	7,83	11,09
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (BOET) $^+$]	4,27	4,74	4,96	4,96	7,11	6,73	13,35
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP6) (DBODC) $^+$]	0,58	0,99	1,26	1,48	1,75	2,29	3,91
(^{99m}Tc) (MIBI) $^+$	2,16	2,75	2,44	3,19	5,14	6,77	6,47
(^{99m}Tc) (Tf) $^+$	2,71	3,71	3,34	4,09	3,66	5,47	7,57

Tabla 23 Proporción de biodistribución en corazón/hígado de [$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$] (PNP3, PNP5 o PNP6) (XY)* en ratas

Complejo ^{99m}Tc	0 min	2 min	10 min	20 min	30 min	60 min	120 min
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DTC)*]	0,83	0,63	1,16	2,61	2,79	9,56	9,44
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DMDC)*]	0,98	0,69	2,27	3,37	3,34	14,17	25,89
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DEDC)*]	1,53	0,69	1,73	3,13	6,59	13,37	19,81
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DPDC)*]	4,39	1,23	1,71	2,44	3,49	10,24	23,71
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (NOME)*]	0,99	0,66	1,49	2,13	4,43	10,92	16,57
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (NOET)*]	1,88	1,08	2,11	4,55	5,52	13,31	30,21
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (PROME)*]	1,31	1,11	1,43	2,85	5,25	13,17	26,78
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (BOET)*]	1,73	1,55	2,36	4,29	6,42	10,92	25,01
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (POET)*]	1,59	1,35	1,52	3,62	6,39	20,08	27,01
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DPODC)*]	0,89	0,56	0,68	1,34	1,98	5,38	15,31
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP3) (DBODC)*]	2,45	1,99	2,55	3,82	7,79	20,44	25,01
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (DBODC)*]	6,11	1,48	2,29	3,78	5,18	18,8	33,1
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (NOME)*]	0,92	0,58	0,75	1,33	2,26	6,21	10,71
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (ISOET)*]	3,53	0,83	1,90	2,62	2,33	6,37	10,61
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP5) (BOET)*]	0,93	1,18	1,84	2,58	2,30	5,72	12,14
[$^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ (PNP6) (DBODC)*]	0,63	0,21	0,18	0,18	0,23	0,31	0,51
(^{99m}Tc) (MIBI) +	2,62	1,73	1,52	1,61	2,71	2,03	2,98
(^{99m}Tc) (Tf) +	1,33	1,25	1,35	2,17	1,91	3,93	4,57

ES 2 315 295 T3

Ejemplo 6

Producción de un kit para preparar un fármaco para la obtención de imágenes diagnósticas

(1) Las siguientes composiciones se ponen en un vial 1 y un vial 2, respectivamente, y se liofilizan

		Prueba 1	Prueba 2
10	<u>Vial 1</u>		
	SDH	5 mg	5 mg
	EDTA	5 mg	5 mg
	SnCl ₂ 2H ₂ O	0,1 mg	0,1 mg
15	Tampón Fosfato (0,1 M)	1 ml	1 ml
20	<u>Vial 2</u>		
	PNP3	1,5 mg	3,5 mg
	DBODC	3 mg	3,5 mg
	γ-Ciclodextrina	7,5 mg	3,5 mg

25

(2) A partir de las composiciones liofilizadas arriba descritas, se puede obtener un fármaco para la obtención de imágenes diagnósticas que contiene tecnecio-99m como sigue.

30 En el vial 1 se colocó de 1 a 2 ml de Na[^{99m}TcO₄] eluido del generador ⁹⁹Mo-⁹⁹Tc, y el vial 1 se agitó de forma suficiente y después se dejó reposar durante 15 minutos. Se colocó 1,5 ml de solución salina fisiológica en el vial 2 para disolver el contenido, y 1 ml de la solución resultante se colocó en el vial 1. Tras mezclar a conciencia, la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 100°C durante 15 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente.

35 Ambas preparaciones no mostraron efecto sobre el rendimiento final y la cantidad de las sustancias varias no es crítica.

Aplicabilidad industrial

40 El radiofármaco de la presente invención para la obtención de imágenes diagnósticas, que contiene un heterocomplejo de nitrato de tecnecio-99m como ingrediente activo se acumula marcadamente en corazón y glándulas adrenales con unas altas proporciones corazón/pulmón y corazón/hígado, y por tanto, ha resultado ser útil como radiofármaco para la obtención de imágenes diagnósticas del corazón y las glándulas adrenales.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un radiofármaco apropiado para la obtención de imágenes diagnósticas que comprende como ingrediente activo un heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m de fórmula (1):



donde $^{99m}\text{Tc}(\text{N})$ es nitruro de tecnecio-99m, PNP es un compuesto de bisfosfinoamina aceptor de electrones π , seleccionado de bis(di(metoxipropil)fosfinoetil)metoxietilamina y bis(di(metoxipropil)fosfinoetil)etoxietilamina y XY es un ligando β bidentado dador de electrones π seleccionado de ditiocarbamato de N-dimetilo, ditiocarbamato de N-dietilo, ditiocarbamato de N-etoxi-N-etilo, ditiocarbamato de N-metoxietil-N-etilo, ditiocarbamato de N-etoxietil-N-isopropilo, ditiocarbamato de N-etoxietil-N-etilo, ditiocarbamato de N-metoxipropil-N-etilo y ditiocarbamato de N-dietoxietilo.

2. Un heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m de fórmula (1) como se define en la reivindicación 1, para uso en un método de obtención de imágenes diagnósticas practicado sobre el cuerpo humano o animal.

3. Un heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m según la reivindicación 2, que es para uso en un método de obtención de imágenes radiodiagnósticas del corazón o las glándulas adrenales del cuerpo humano o animal.

4. Uso de un heterocomplejo de nitruro de tecnecio-99m de fórmula (1) como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un agente de obtención de imágenes diagnósticas para la obtención de imágenes radiodiagnósticas del corazón o las glándulas adrenales.

5. Un kit apropiado para preparar un radiofármaco como se define en la reivindicación 1, que comprende un envase que contiene una composición que comprende un nitruro dador de nitrógeno y un agente reductor, y un envase que contiene una composición que comprende un compuesto de bisfosfinamina PNP como se define en la reivindicación 1 y un ligando bidentado XY como se define en la reivindicación 1.

6. Un kit según la reivindicación 5, donde los contenidos de los envases han sido liofilizados.

7. Un kit según la reivindicación 5 o 6, donde el nitruro dador de nitrógeno se selecciona del ácido ditiocarbámico, derivados del ácido ditiocarbámico, hidrazina y derivados de hidrazina.

8. Un kit según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el agente reductor se selecciona de cloruro de estaño, hidrogenosulfito sódico, borohidruro sódico, fosfinas terciarias y tris-(m-sulfonatofenil)fosfina.