



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 352**

51 Int. Cl.:
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00958777 .5**
86 Fecha de presentación : **01.09.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1207910**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.05.2002**

54 Título: **Composición que incluye agentes diagnósticos en recipientes revestidos de sílice.**

30 Prioridad: **03.09.1999 GB 9920758**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

73 Titular/es: **GE Healthcare Limited**
Amersham Place
Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB

72 Inventor/es: **Rowley, Neil, J. y**
Canning, Lewis Reuben

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 265 352 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición que incluye agentes diagnósticos en recipientes revestidos de sílice.

5 Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con recipientes mejorados para agentes diagnósticos, que son agentes de contraste complejos metálicos para IRM o para imagen por rayos X, o materiales hiperpolarizados, donde el recipiente tiene un revestimiento interno de sílice (es decir, de dióxido de silicio o SiO₂). El revestimiento de sílice es preferiblemente depositado por un procedimiento de deposición química en fase de vapor bajo plasma ("PCVD").

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con agentes diagnósticos, especialmente para uso *in vivo*, en un recipiente revestido, donde el recipiente tiene un revestimiento interno de sílice sobre la(s) superficie(s) que está(n) en contacto con el agente diagnóstico.

Antecedentes de la invención

EE.UU. 4385086 (1983) describe que se puede revestir una variedad de materiales (v.g., vidrio de sosa, cerámica y metales) con silicio altamente oxidado para evitar la fuga de iones metálicos del material.

FR 2697014 A1 (1994) describe el revestimiento con sílice de las botellas, matraces, ampollas, etc. para uso con alimento o con productos farmacéuticos líquidos para reducir la fuga de metales a los contenidos líquidos del recipiente.

DE 29609958 U1 describe que son útiles recipientes de vidrio que tienen un revestimiento interno de SiO₂ preparados por PCVD para el almacenamiento de soluciones farmacéuticas o de diagnóstico.

JP 11-99192A describe que son útiles viales revestidos de sílice (preparados por un método de revestimiento químico y de pirólisis) para evitar la adsorción de productos radiofarmacéuticos, tales como una solución de ²⁰¹Tl, en la superficie del vidrio. El revestimiento de sílice de estos viales es fabricado por el método descrito en JP 2815595 B, que implica el tratamiento de la superficie del vidrio con un vapor de tetraisocianato de sililo en un gas vehiculizante, seguido de calentamiento a altas temperaturas. JP 2815595 B describe también que dicho revestimiento de sílice es útil para evitar la fuga de impurezas, tales como álcali, del vidrio a los productos médicos.

EE.UU. 5612103 describe el uso de revestimientos de polímeros deuterizados para inhibir la despolarización de gases hiperpolarizados en un recipiente. WO 99/08941 describe el uso de recipientes de vidrio revestidos con un sol-gel, preferiblemente un vidrio de aluminosilicato, para el mismo fin. WO 99/17304 describe el uso de un recipiente hecho de un vidrio especial que tiene un bajo contenido en hierro para el mismo fin.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con recipientes revestidos de sílice en combinación con las siguientes categorías de agentes diagnósticos:

- (i) kits liofilizados o formulaciones líquidas o en solución para la preparación de agentes de contraste IRM que incluyen complejos metálicos de iones metálicos paramagnéticos;
- (ii) kits liofilizados o formulaciones líquidas o en solución para agentes de contraste de rayos X que incluyen complejos metálicos de iones metálicos radioopacos;
- (iii) gases hiperpolarizados, tales como ¹²⁹Xe o ³He u otros materiales hiperpolarizados.

55 Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con una composición consistente en un agente diagnóstico en un recipiente que tiene un revestimiento de sílice sobre la superficie interna. Se dispone comercialmente de tales recipientes adecuados, v.g., se puede adquirir un vial revestido de sílice llamado Silicato de Fuji Glass KK y se puede adquirir un vial revestido de sílice llamado Type I Plus de Schott Glas. El vial Type I Plus es preparado por un procedimiento de deposición química en fase de vapor bajo plasma (PCVD).

Se pueden revestir otros recipientes con sílice usando métodos conocidos, donde se deposita la capa que contiene silicio por contacto en fase gaseosa o en fase líquida con la(s) superficie(s) del recipiente, con pirólisis y/u oxidación eventualmente para convertir la capa depositada que contiene silicio en SiO₂. Dichos métodos son conocidos en la técnica. Usando cualquiera de las aproximaciones, se pueden revestir recipientes de forma irregular. Son ejemplos de deposición en fase gaseosa la PCVD y el procedimiento de JP 2815595 B, que utiliza vapor de tetraisocianato de sililo en gas vehiculizante. Este último procedimiento administra la capa que contiene silicio en una sola etapa, requiriéndose

ES 2 265 352 T3

la pirólisis de tetraisocianato de sililo para obtener el producto final, es decir, el vial revestido. Dependiendo de la eficiencia de la transferencia térmica, la capa de revestimiento puede no ser SiO₂ puro, sino que quizá pueda contener carbono o nitrógeno. El vial revestido de sílice preparado por PCVD tiene ventajas sobre las descripciones de JP 2815595 B y JP 11-99192A, ya que la capa de SiO₂ preparada por PCVD se desarrolla ciertamente por exposición múltiple al reactivo de silicio de fase vapor. El resultado es una capa mucho más uniforme de SiO₂ de alta pureza, que es mecánicamente sólida y resistente a la abrasión, etc. De aquí que la PCVD sea un procedimiento preferido para uso en recipientes de la presente invención.

El término “agente diagnóstico”, tal como se usa aquí, significa un material hiperpolarizado o un complejo metálico no radiactivo que es un agente de contraste IRM o un agente de contraste de rayos X. El “material hiperpolarizado” puede ser un gas hiperpolarizado, tal como ¹²⁹Xe o ³He, o una molécula marcada enriquecida en ¹³C o en ¹⁵N o una molécula que contiene ¹⁹F o ³¹P donde el núcleo activo en IRM de interés ha sido hiperpolarizado por un procedimiento de transferencia de polarización. Se cree que los revestimientos de sílice de la presente invención son especialmente útiles para composiciones de ¹²⁹Xe hiperpolarizadas, ya que el xenón tiene una baja solubilidad en sílice. El agente diagnóstico puede ser usado para diagnóstico *in vivo* y/o *in vitro*. Los agentes de contraste complejos metálicos de la presente invención son preferiblemente para uso *in vivo*.

El término “complejo metálico”, tal como se utiliza aquí, significa un complejo de coordinación de un metal (M) con un ligando orgánico (L). Se ha de contrastar esto con un ion metálico no acomplexado o libre, v.g., el catión de talio monovalente Tl⁺. El término “ligando orgánico”, tal como se usa aquí, significa un compuesto que contiene carbono que incluye al menos un heteroátomo adecuado para coordinación con un metal, tal como N, O, S, P o Se, o una combinación de éstos. Son ejemplos de ligandos orgánicos aminas, hidrazinas, éteres tales como éteres corona, tioles o tioéteres, oximas, fosfinas, amidas, piridinas u otras moléculas heterocíclicas, tales como quinolinas y ligandos aminocarboxilato tales como DTPA, DOTA o HEDTA. Los átomos donadores de metales pueden disponerse conjuntamente para formar agentes quelantes o ligandos polidentados, tales como diaminadioximas, hidroxiquinolinas, diaminaditioles o diamidaditioles, o ligandos macrocíclicos, tales como DOTA, y muchas más combinaciones, como es bien sabido en la técnica. Los agentes de contraste para IRM son típicamente complejos metálicos, donde el metal es un ion metálico paramagnético, tal como gadolinio (III), de ligandos aminocarboxilato, tales como DTPA o DOTA. Los agentes de contraste para rayos X pueden ser también complejos metálicos, donde el metal es radioopaco, tal como bismuto o tungsteno.

Cuando el agente diagnóstico es o incluye un complejo metálico, si escapan iones metálicos lixiviados (M'), tales como aluminio o sodio, del vidrio al producto, estos iones metálicos lixiviados pueden afectar de forma adversa al producto de un modo que va más allá de la simple presencia de M' como impureza:



donde:

M es el metal del producto complejo metálico deseado;

L es el ligando orgánico;

M' es el ion metálico lixiviado;

ML_n es el producto complejo metálico, que puede incluir 2 ó más ligandos orgánicos L diferentes;

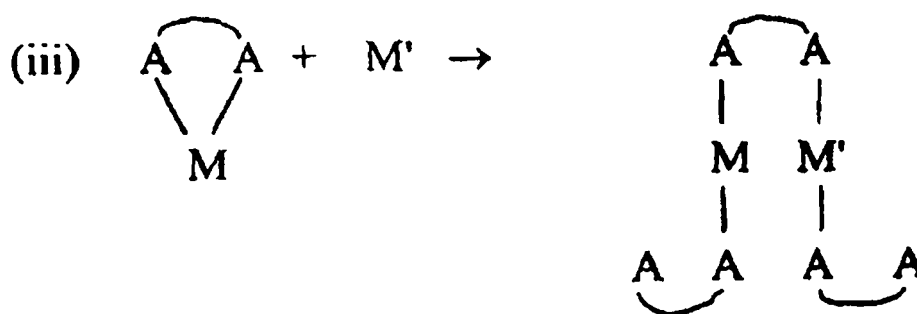
n es el número de ligandos (L) unidos a M y es un número entero con un valor de 1 a 8;

M'L_q es la impureza del complejo metálico;

q es el número de ligandos (L) unidos a M' y es un número entero con un valor de 1 a 8.

El proceso (I) puede producirse cuando el metal o metales lixiviados (M') tienen una mayor afinidad por uno o más de los ligandos orgánicos (L) que el metal (M) del agente de contraste producto. Además, o en lugar, de la ecuación (i), también puede producirse la acomplejación (ii). Ésta da lugar a la presencia de impurezas M'L_q indeseables en el producto ML_n.

Cuando L es un ligando multidentado, tal como un agente quelante, el número de sitios donadores de metales (A) por ligando (L) puede ser de 2, 3, 4, 5, 6 ó 8 típicamente. En ese caso, se podría producir un proceso que es un caso especial de la ecuación (i) anterior como sigue:



5

10

15 donde los donadores A libres pueden acomplejarse con más átomos M/M', etc.

Nota: las líneas curvas representan la cadena de átomos que unen los grupos A.

20

25

Dando lugar a complejos metálicos binucleares o polinucleares diméricos u oligoméricos que implican tanto a M como a M'. El metal lixiviado (M') puede ser menos dado a quelación por el ligando polidentado (L) y favorecer así a dicha especie polinuclear, incluso cuando M no lo hace. Se podría producir esto cuando las energéticas son menos favorables, v.g. M' es demasiado pequeño para que dos grupos A se coordinen sin interacciones estéricas indebidas. De esta forma, un solo átomo M' podría generar potencialmente una especie polinuclear u oligomérica que contiene varios átomos de M. Claramente, cuanto mayor es la denticidad del ligando L (es decir, cuanto mayor es el número de sitios donadores de metal A), mayor es la complejidad potencial del producto.

30

La presencia de dichas especies puede presentar problemas de impurezas o de fabricación o de irreproducibilidad debido a variaciones de un vial a otro, o problemas de toxicidad debidos a la especie de la impureza, o problemas de partículas cuando resultan materiales insolubles, v.g., cuando el $M'L_q$ es altamente insoluble. Dichas impurezas insolubles pueden también servir potencialmente para promover la coprecipitación del producto ML_n deseado. Los problemas de partículas serían un grave problema de seguridad para productos cuyo uso se pretende para inyección a humanos. La especie de la impureza puede también afectar de manera adversa al rendimiento de imagen del producto, v.g., por localización en áreas de fondo no deseables *in vivo* que tienen un impacto adverso sobre la imagen que se ha de hacer.

35

40

A luz de lo anterior, puede verse que la influencia de iones metales lixiviables (M') puede tener efectos que van más allá simplemente de la presencia de impurezas de iones metálicos solas en solución. Esto es importante para productos de agentes de contraste complejos metálicos y no es reconocido por JP 11-99192A, que no hace referencia específica a complejos metálicos. El radioisótopo ^{201}Tl mostrado por JP 11-99192 A es un radiometal no acomplejado en la forma química del catión Tl(I) Tl^+ . La descripción de JP 11-99192 A se relaciona sólo con los efectos de adsorción a través de un mecanismo de intercambio de iones para el catión $^{201}\text{Tl Tl}^+$ con los iones no radiactivos Na^+ y K^+ de las paredes del recipiente de vidrio. El mayor avance de JP 11-99192 A es a un vial radiofarmacéutico que tiene caracteres de texto invertidos sobre la superficie del recipiente.

45

50

Para recipientes de vidrio no revestidos, la fuga de iones metálicos del vidrio puede potencialmente ser resuelta lavando con soluciones ácidas acuosas diluidas (para eliminar iones metálicos lixiviables relativamente lábiles), seguido de etapas de aclarado y (eventualmente) secado, antes de cargar el recipiente con producto. La capa de SiO_2 suprime cualquier fuga de este tipo de iones metálicos (M') y por ello obvia la necesidad de cualquier etapa de lavado. Esto es particularmente importante para productos de diagnóstico cuyo uso se pretende para humanos, especialmente para inyección en humanos, ya que estas etapas de lavado deben ser realizadas de un modo estéril, por lo que, aunque dichas etapas pueden ser sencillas, su eliminación representa un perfeccionamiento significativo.

55

Los materiales hiperpolarizados son materiales no radiactivos que tienen una vida finita debido al proceso de decadencia desde el estado hiperpolarizado hasta el estado fundamental, es decir, la despolarización. Se cree que la velocidad de despolarización aumenta en presencia de especies paramagnéticas, especialmente oxígeno molecular, o iones metálicos paramagnéticos, v.g., Fe^{3+} . La composición de la presente invención donde el agente diagnóstico es un material hiperpolarizado proporciona, por lo tanto, recipientes mejorados en los que una capa inerte de SiO_2 esencialmente puro está interpuesta entre el material hiperpolarizado y las paredes normales del recipiente.

60

La capa de SiO_2 está libre de cualquier ion metálico o especie paramagnética y es de elevada pureza química, especialmente cuando se deposita por CPVD. Se espera por ello que represente un perfeccionamiento sobre las aproximaciones de la técnica anterior al aumento de la vida de especies hiperpolarizadas.

65

Se pueden adaptar las técnicas de revestimiento de sílice basadas en la deposición en fase gaseosa, v.g., PCVD, para revestir las superficies internas de contenedores o recipientes de casi cualquier forma o tamaño. Por ello, se anticipa que las composiciones de contenedores de la presente invención pueden ser aplicadas a aparatos de producción así como a recipientes de almacenamiento y transporte. El revestimiento de sílice puede ser también fácilmente aplicado a materiales flexibles no rígidos, tales como plásticos delgados. Dichos contenedores podrían ser usados, por ejemplo,

ES 2 265 352 T3

para contener dosis de gases hiperpolarizados tales como ^{129}Xe o ^3He en bolsas de plástico con un revestimiento interno de sílice, como dosis unitarias para administración a humanos por inhalación.

El Ejemplo 1 muestra que un vial revestido de sílice (el vial Type 1 Plus) sí previene la fuga de iones de silicio, sodio, aluminio y boro del vidrio, incluso bajo condiciones de estrés.

Experimental

Ejemplo 1

Se sometieron grupos de 10 viales Type I Plus (Schott Glas) a una serie de pruebas de estrés para demostrar la robustez del revestimiento de sílice con respecto a iones lixiviables. La prueba básica era la resistencia del revestimiento a la fuga de cationes cuando se autoclavaba con HCl acuoso 0,04M. Esta prueba fue realizada después de exponer los viales a las siguientes condiciones de estrés:

1. se lavaron los viales y se hornearon para pirógenos. Se añadieron 2 ml de HCl 0,04M y se sellaron los viales. Se autoclavaron los viales de ensayo y se almacenaron entonces erguidos a 40°C antes de hacer las pruebas para cationes lixiviables;
2. se guardaron los viales durante 6 semanas a -196°C y se lavaron y hornearon para pirógenos después. Se añadieron 2 ml de HCl 0,04M a cada vial y se sellaron entonces los viales, se autoclavaron y se estudiaron en cuanto a cationes lixiviables;
3. como para la prueba 2, excepto por guardar los viales a -70°C, -20°C, +20°C y +40°C/75% de humedad relativa;
4. otras pruebas incluían: horneado para pirógenos de los viales 3 veces; autoclavado de viales que contenían HCl 0,04M tres veces; irradiación gamma de los viales (dosis de 35,4-36,2 kGy).

Todas las soluciones de ensayo fueron medidas por ICP para silicio, sodio, aluminio y boro, aquellos cationes considerados como más lixiviables de la superficie del vial. En la Tabla 1 se dan los resultados.

TABLA 1

Número de prueba	Si	Na	Al	B
1	0,149	Nd	0,006	Nd
2	0,163	Nd	Nd	Nd
3 -70°C	0,167	Nd	Nd	Nd
-20°C	0,193	0,005	0,002	0,002
+20°C	0,193	0,009	0,005	0,003
+40°C	0,236	0,006	0,002	0,002
4 horneado	0,110	Nd	0,010	Nd
X3	0,378	0,012	Nd	0,006
Gamma	0,102	0,003	Nd	Nd

Nota: cada entrada de la tabla es la media de 12 tandas de lotes, cada lote de 10 viales (es decir, 120 viales estudiados), expresada en $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ de solución de ensayo.
Nd = no detectado. Límites de detección (en $\mu\text{g}/\text{cm}^3$): B - 0,004 Si - 0,003 Na - 0,004 Al - 0,004

ES 2 265 352 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que incluye un agente diagnóstico en un recipiente que tiene un revestimiento de sílice sobre la superficie interna, **caracterizada** por consistir el agente diagnóstico en un complejo metálico no radiactivo o un material hiperpolarizado, donde el material hiperpolarizado tiene un núcleo activo por IRM que ha sido hiperpolarizado por un procedimiento de transferencia de polarización.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1, donde el agente diagnóstico consiste en un complejo metálico no radiactivo.
3. La composición de la reivindicación 2, donde el complejo metálico es un agente de contraste para IRM.
4. La composición de la reivindicación 2, donde el complejo metálico es un agente de contraste para rayos X.
- 15 5. La composición de la reivindicación 1, donde el agente diagnóstico consiste en un material hiperpolarizado.
6. La composición de la reivindicación 5, donde el material hiperpolarizado consiste en ^{129}Xe o ^3He hiperpolarizado.
- 20 7. La composición de la reivindicación 5, donde el material hiperpolarizado tiene uno o más átomos de ^{13}C hiperpolarizado.
8. La composición de las reivindicaciones 1 a 7, donde el revestimiento de sílice es depositado por deposición química en fase de vapor bajo plasma (PCVD).
- 25 9. La composición de las reivindicaciones 1 a 8, donde el revestimiento de sílice consiste en SiO_2 puro.

30

35

40

45

50

55

60

65