



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 316 442**

(51) Int. Cl.:

A61K 51/00 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01921555 .7**

(96) Fecha de presentación : **11.04.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1345630**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

(54) Título: **Composiciones radiofarmacéuticas estabilizadas.**

(30) Prioridad: **28.12.2000 GB 0031592**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

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

(72) Inventor/es: **Forster, Alan Michael;**
Edwards, David y
Hjelstuen, Ole Kristian

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 316 442 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

Composiciones radiofarmacéuticas estabilizadas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc estabilizadas que incluyen tanto un radioprotector y uno o más conservante(s) antimicrobianos, y de ahí que tengan un extenso tiempo de vida.

10 **Antecedentes de la invención**

Se conocen compuestos radiofarmacéuticos para formación de imágenes de diagnóstico basados en el radioisótopo tecnecio-99m (^{99m}Tc) para una variedad de diagnósticos clínicos, que incluyen estudios funcionales (por ejemplo, renal) y perfusión (especialmente corazón y cerebro). El radioisótopo ^{99m}Tc tiene un periodo de semidesintegración de 6 horas, por lo que tales compuestos radiofarmacéuticos de ^{99m}Tc se preparan normalmente a partir de los denominados "kits".

Estos kits para la preparación de compuestos radiofarmacéuticos de ^{99m}Tc permiten al usuario mantener reservas de kits no radiactivos, que se diseñan para ser reconstituidos con pertecnetato de ^{99m}Tc (TcO_4^-) a partir de un suministro de ^{99m}Tc . Tal como se conoce en la técnica se obtiene una solución estéril de pertecnetato de ^{99m}Tc en solución salina isotónica mediante elución de un generador de tecnecio con solución salina.

Kits para la preparación de compuestos radiofarmacéuticos de ^{99m}Tc contienen de forma típica:

- 25 (i) un ligando que forma un complejo de metal con ^{99m}Tc ,
- (ii) un agente reductor biocompatible capaz de reducir pertecnetato, es decir, Tc (VII) al estado de oxidación inferior del producto de complejo de metal de ^{99m}Tc deseado.

30 El agente reductor biocompatible para el pertecnetato de ^{99m}Tc es de forma típica hierro estañoso, es decir Sn (II). El kit puede contener excipientes adicionales, tales como agentes quelantes débiles (tales como gluconato, glucoheptonato, tartrato o EDTA), estabilizadores, agentes de ajuste del pH, tampones, solubilizadores o agentes para carga (tales como manitol, inositol o cloruro de sodio), para facilitar la manipulación y liofilización de los componentes del kit. Para facilitar el almacenamiento y distribución, los kits no radiactivos son suministran normalmente secados por pulverización en un vial estéril con cierre. La formulación liofilizada también permite la reconstitución fácil por parte de los usuarios finales con pertecnetato estéril en solución salina, dando el compuesto radiofarmacéutico de ^{99m}Tc inyectable, estéril deseado para uso humano. La duración de almacenado del kit de tecnecio no radiactivo puede ser de varios meses.

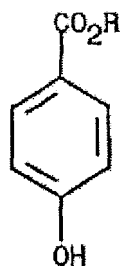
40 Las composiciones radiofarmacéuticas puede sufrir de radiólisis, particularmente del disolvente (de forma típica agua), con generación subsiguiente de radicales libres altamente reactivos, que puede degradar uno o más componentes de la composición. Se conoce el uso de radioprotectores de limpiadores de radicales libres ayudan a suprimir tal degradación. De forma típica los limpiadores de radicales libres son tomados de clases conocidas de compuestos antioxidantes. Se describen en el documento US 4364920 que ácido ascórbico y ascorbatos funcionan como estabilizadores para kits no radiactivos que contienen estaño para la preparación de compuestos radiofarmacéuticos de ^{99m}Tc , y subsiguientemente se han usado ampliamente en preparaciones radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc . Se describen en el documento US 4233284 estabilizadores de ácido genticónico para compuestos radiofarmacéuticos de ^{99m}Tc . Se describen en el documento US 4451451 ácido para-aminobenzoico (PABA) y estabilizadores relacionados para preparaciones de radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc .

El documento US 3939258 (1976) muestra que los conservantes anti-microbianos metilparabeno y propilparabeno se pueden añadir a preparaciones radiofarmacéuticas que contienen el radioisótopo ^{113m}In . Las preparaciones no contienen un radioprotector.

55 El kit no radiactivo comercial CHOLETECTM para la preparación de un compuesto radiofarmacéutico de ^{99m}Tc contiene mebrotfenina (4,5 mg), metilparabeno (4,5 mg), propilparabeno (0,5 mg) y fluoruro estañoso (0,73 mg) en la formulación. La formulación de kit no contiene un radioprotector. El prospecto del paquete también incluye el argumento de que "si la inyección de pertecnetato Tc-99m de sodio debe ser diluida para uso con Choletec, sólo se debería usar inyección de cloruro de sodio USP sin conservantes". La mebrotfenina es un agente complejante para ^{99m}Tc que es un ácido iminodiacético sustituido (IDA).

65

Los parabenos son una serie conocida de conservantes antimicrobianos:



R = Me metilparabeno

Et etilparabeno

n-Pr propilparabeno

n-Bu butilparabeno

El documento US 5093105 se refiere al uso de cloruro de benzalconio o cloruro de bencetonio como conservantes antimicrobianos radiofarmacéuticos, que se reivindica son compatibles con radioprotectores. Se describe en el documento US 5093105 que otros conservantes antimicrobianos son incompatibles como radioprotectores. No obstante el cloruro de bencetonio está clasificado como un carcinógeno débil y el cloruro de benzalconio se categoriza por lo general como una sustancia tóxica cuando se administra por vía oral.

Hensel y col. [J Pharm Sci 1995; 84(1):115-118] describen que la degradación de conservantes de parabeno en presencia de macromoléculas tales como polisacáridos y de forma específica mediante transesterificación con alcoholes, era un problema conocido. Estos autores describieron que la transesterificación de parabenos también tiene lugar en presencia de polioles, tales como xilitol, glicerina y sorbitol, pero no observaron transesterificación con aldosas tales como ribosa o xilosa.

Ciertos agentes radiofarmacéuticos son particularmente útiles por estar disponibles en una situación aguda, por ejemplo, un cuidado intensivo o sala de emergencias (ER). Hay una necesidad de que algunos diagnósticos de pacientes se hagan en cualquier momento del día o de la noche, con fácil disponibilidad del agente radiofarmacéutico para el barrido de diagnóstico, a veces el suministro convencional del compuesto radiofarmacéutico desde una radiofarmacia puede que simplemente no se trate de una simple opción. Particularmente para tales fines hay una necesidad de agentes radiofarmacéuticos que puedan ser preparados por un radiofarmacéutico especialista, pero que tengan una duración de almacenado post-reconstitución de más de 12 horas, por ejemplo, de hasta 36 horas.

La presente invención

La presente invención proporciona una composición radiofarmacéutica de ^{99m}Tc , que tiene una duración de almacenado post-reconstitución de al menos 24 horas. Los agentes radiofarmacéuticos de ^{99m}Tc preferidos son aquellos que tienen beneficio particular en la actualidad que incluyen agentes para formación de imágenes en corazón, cerebro, pulmón y trombo.

Resolver el problema de la disponibilidad post-reconstitución extendida de un agente radiofarmacéutico de ^{99m}Tc significa que en la reconstitución el nivel inicial de radiactividad de ^{99m}Tc debe ser alto. Esto es debido a que el periodo de semidesintegración de 6 horas del ^{99m}Tc significa que la mitad de la radiactividad que se usará para proporcionar la imagen de diagnóstico se pierde por desintegración radiactiva cada 6 horas, y de ahí que sólo 1/16 de la radiactividad original quede a las 24 horas. Tales niveles elevados de radiactividad durante periodos extendidos poseen problemas de radiólisis potenciales significativos para la composición radiofarmacéutica de ^{99m}Tc . La presente invención incluye por tanto un radioprotector en la composición.

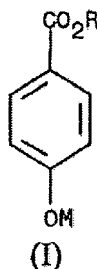
El periodo de utilidad post-reconstitución para agentes radiofarmacéuticos inyectables es restringida adicionalmente por el potencial de crecimiento de microorganismos en soluciones para vía parenteral. Con el fin de reducir el riesgo de infección de soluciones multiuso para inyección humana que se conservan durante periodos extensos (por ejemplo, más de 12 horas), se debe conservar luego la preparación en la post-reconstitución bien en un estado congelado o bien a una temperatura de 2 a 8°C. De forma alternativa, debería haber presente un bactericida (es decir, un eliminador microbiano), o un agente bacteriostático (es decir, un inhibidor de crecimiento microbiano) para suprimir el crecimiento de micro-organismos. Es muy difícil alcanzar el almacenamiento prolongado de la preparación radiofar-

macéutica ya sea congelado o a una temperatura fija de 2 a 8°C en cualquier caso durante el transporte (por ejemplo, de una radiofarmacia hasta el facultativo), y conservación antes de uso, y por tanto es indeseable e inconveniente en una base de rutina. De ahí que la presente invención incluya uno o más conservante(s) antimicrobianos en la composición radiofarmacéutica. Las composiciones estabilizadas y kits de la presente invención se pueden conservar a temperatura ambiente, es decir, sin condiciones de almacenamiento a temperatura especial para suprimir el crecimiento de microorganismos. Esto es una ventaja significativa en términos de conveniencia de uso.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona en un primer aspecto, una composición radiofarmacéutica de ^{99m}Tc que comprende:

- (i) un complejo de metal de ^{99m}Tc ;
- (ii) un radioprotector que comprende ácido ascórbico, ácido para-aminobenzoico o ácido gentísico, o una sal del mismo con un catión biocompatible;
- (iii) uno o más conservantes antimicrobianos de fórmula (I):



en la que R es alquilo C_{1-4} ,

y M es H o un catión biocompatible.

Por tanto, contrariamente a lo mostrado por la técnica anterior, se ha encontrado de forma sorprendente que se pueden usar los conservantes antimicrobianos de parabeno de fórmula (I) junto con radioprotectores en preparaciones radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc , sin efectos adversos en la pureza radioquímica (RCP) del agente de ^{99m}Tc (es decir, niveles significativos de impurezas basadas en ^{99m}Tc), y de ahí la calidad de imagen.

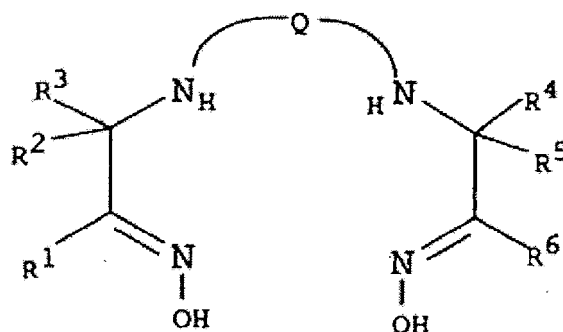
Con el término “complejo de metal ^{99m}Tc ” se entiende un complejo de coordinación de tecnecio con uno o más ligandos. Se prefiere que el complejo de metal de ^{99m}Tc sea “resistente a la transquelación”, es decir, no sufra fácilmente intercambio de ligandos con otros ligandos potencialmente competitivos en los sitios de coordinación del tecnecio. Ligandos potencialmente competitivos podrían ser otros excipientes en la preparación (por ejemplo, estabilizantes, radioprotectores, conservantes antimicrobianos o conservantes usados en kits no radiactivos). Estos compuestos tienen de forma típica donadores de oxígeno o nitrógeno que son ácidos carboxílicos o sus ésteres o alcoholes. Los ácidos carboxílicos y alcoholes tienden a formar complejos relativamente débiles con tecnecio y tales ligandos potencialmente competitivos no tienen los átomos donadores dispuestos para quelar el tecnecio.

Ligandos adecuados para uso en la presente invención que forman complejos de ^{99m}Tc resistentes a la transquelación incluyen: agentes quelantes, donde 2 a 6, preferiblemente 2 a 4, átomos donadores de metal que se unen al tecnecio están dispuestos tal que dan lugar a anillos de quelato de 5 ó 6 miembros (presentando un esqueleto no coordinante de átomos de carbono o heteroátomos no coordinantes que se unen a átomos donadores de metales); o ligandos monodentados que comprenden átomos donadores que se unen fuertemente al tecnecio, tales como isonitrilos, fosfinas o diacénidas. Ejemplos de tipos de átomos donadores que se unen bien al tecnecio como parte de agentes quelantes son: aminas, tioles, amidas, oximas y fosfinas. Las fosfinas forman complejos de tecnecio fuertes incluso fosfinas quelantes bidentadas tales como tetrofosmina (es decir, 6,9-bis(2-etoxietil)-3,12-dioxa-6,9-difosfatotetradecano), forman complejos de ^{99m}Tc adecuados. La geometría lineal de isonitrilos y diazenidas es tal que no tienden por sí mismos fácilmente a la incorporación en agentes quelantes, y de ahí que se usen de forma típica como ligandos monodentados. Ejemplos de isonitrilos adecuados incluyen isonitrilos de alquilo simples tales como terc-butilisonitrilo e isonitrilos sustituidos con éter tales como mibi (es decir, 1-isociano-2-metoxi-2-metilpropano). Ejemplos de fosfinas adecuadas incluyen tetrofosmina, y fosfinas monodentadas tales como tris(3-metoxipropil)fosfina. Ejemplos de diazenidas adecuadas incluyen la serie NYNIC de ligandos, es decir, piridinas o nicotinamidas sustituidas con hidracina.

ES 2 316 442 T3

Ejemplos de agentes quelantes adecuados para tecnecio que forman complejos de ^{99m}Tc resistentes a la transquelación incluyen:

(i) diaminodioximas de fórmula:



en la que R^1 a R^6 son cada uno independientemente un grupo R;

cada R es H o alquilo C_{1-10} , alquilarilalcoxialquilo, hidroxialquilo, fluoroalquilo o aminoalquilo, donde uno o más de los grupos R se pueden conjugar opcionalmente con una molécula diana biológica;

y Q es un grupo puente de fórmula $-(A)_n-$;

en la que n es 3, 4 ó 5 y cada A es independientemente -O-, -NR- o -CR₂- procurando que (A)_n contenga un máximo de un grupo A que es -O- o -NR-.

Diaminodioximas preferidas tienen R^1 a R^6 = alquilo C_{1-3} , alquilaril alcoxialquilo, hidroxialquilo, fluoroalquilo o aminoalquilo, donde uno o más de los grupos R pueden conjugarse opcionalmente con una molécula diana biológica. Las diaminodioximas más preferidas tienen R^1 a R^6 = CH₃ donde uno o más de los grupos R pueden estar conjugados opcionalmente con una molécula diana biológica y:

Q = $-(CH_2)_3-$ es decir, propilenaminoxima o PnAO;

Q = $-(CH_2)_4-$ es decir, butilenaminoxima o BnAO;

Q = $-(CH_2)_5-$ es decir, pentilenaminoxima o PentAO;

Q = $-N(CH_2)_2NR(CH_2)_2N-$;

o R^1 , R^3 , R^5 y R^6 = CH₃, y R^2 = R^4 = H y Q = $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ es decir, hexametilpropilenaminaxima o HMPAO;

(ii) ligandos de N3S que tienen un conjunto donador de trioltrialamida tal como MAG3 y ligandos relacionados; o tienen un conjunto donador de diamidapiridintiol tal como Pica;

(iii) ligandos N2S2 que tienen un conjunto donador de diaminoditioal tal como BAT o ECD (es decir, dímero de etilcisteinato) o un conjunto donador de amidaminoditioal tal como MAMA;

(iv) ligandos N4 que son ligandos de cadena abierta o macrocíclicos que tienen un conjunto donador de tetramina, amidatriamina o diamidadiamina, tal como ciclam, monoxociclam o dioxociclam.

(v) ligandos N2S2 que tienen un conjunto donador de diaminadifenol.

Ligandos preferidos de la presente invención son fosfinas, isonitrilos y diaminodioximas, siendo especialmente preferidos tetrofosmina y mibi (es decir, 2-metoxi-isobutílnitrilo o 1-isociano-2-metoxi-2-metilpropano), y siendo tetrofosmina el más especialmente preferido. Tetrofosmina y mibi forman complejos de ^{99m}Tc catiónicos, lipófilos que son adecuados para formación de imágenes del corazón y se usan en los productos comerciales MyoviewTM y CardioliteTM respectivamente. Con el término "complejo de ^{99m}Tc catiónico, lipófilo" se entiende un complejo de coordinación de tecnecio-99m en el que el tecnecio está cargado positivamente, y el complejo de tecnecio tiene un coeficiente de partición de octanol/agua mayor de 0,5.

ES 2 316 442 T3

Los ligandos de ^{99m}Tc de la presente invención pueden conjugarse opcionalmente con moléculas diana biológicas para direccionar el compuesto radiofarmacéutico de ^{99m}Tc a sitios de interés dentro del cuerpo del mamífero, tales como órganos determinados, receptores o sitios de enfermedad. Tales moléculas de direccionamiento biológico adecuadas incluyen: péptidos de 1 a 100-mer o análogos de péptidos que pueden ser lineales o cíclicos, especialmente péptidos de 3 a 20-mer; anticuerpos monoclonales o fragmentos de los mismos; o sustratos o inhibidores de enzima, compuestos de unión al receptor sintéticos, oligonucleótidos o fragmentos oligo-ADN u oligo-ARN.

Con el término “conservante antimicrobiano” se entiende un agente que inhibe el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos tales como bacterias, levaduras o mohos. El conservante antimicrobiano puede presentar también algunas propiedades bacterianas dependiendo de la dosis. El papel principal de (los) conservante(s) antimicrobiano(s) de la presente invención es inhibir el crecimiento de cualquier microorganismo en la post-reconstitución de la composición radiofarmacéutica de ^{99m}Tc , es decir, en el producto de diagnóstico radiactivo en sí mismo. El conservante antimicrobiano se puede usar, no obstante, opcionalmente para inhibir el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos en uno o más componentes de kits no radiactivos de la presente invención antes de la reconstitución.

Los conservantes antimicrobianos de parabeno de fórmula (I) de la presente invención tienen actividad óptima en un intervalo de pH de 4 a 8 y de ahí que sean adecuados para un amplio intervalo de preparaciones radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc . Los parabenos son efectivos a concentraciones bajas frente a hongos (levaduras y mohos) y bacterias. Estos tienen un efecto más estático que letal (es decir, bactericida) en los microorganismos. La actividad del conservante antimicrobiano de los parabenos aumenta cuando aumenta la longitud de la cadena de alquilo. Los parabenos también tienen también la ventaja, a diferencia de los bacteriostáticos alcohol bencílico y clorobutanol, de ser no volátiles y de ahí que sean susceptibles de inclusión en formulaciones secadas por pulverización. Los parabenos ya están también aprobados por las autoridades de regulación de preparaciones radiofarmacéuticas inyectables. Las soluciones salinas para inyección humana que contienen un conservante antimicrobiano se abrevian habitualmente como “BSI” (solución salina bacteriostática para inyección). Se encuentra comercialmente disponible un BSI USP que contiene tanto metil como propilparabenos como conservante antimicrobiano en American Pharmaceutical Partners (APP). Un cm^3 de las soluciones contiene:

Metilparabeno	1,2 mg
Propilparabeno	0,12 mg
Cloruro de sodio	9 mg
a un pH de 4,5 a 7,0	

Los conservantes antimicrobianos de parabeno de fórmula (I) de la presente invención se pueden usar en el fenol (es decir, $\text{M} = \text{H}$) o forma de sal (donde $\text{M} =$ un catión biocompatible). Con el término “catión biocompatible” se entiende un contraión cargado positivamente que forma una sal con un grupo ionizado cargado negativamente (aquí un grupo fenolato, es decir, fenil-O^-), donde dicho contraión cargado positivamente es también no tóxico y por ello es adecuado para administración al cuerpo del mamífero, especialmente el cuerpo humano. Ejemplos de cationes biocompatibles adecuados incluyen: los metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio); los metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio, magnesio y bario); y el ión de amonio. Un catión biocompatible preferido es sodio. Cuando M de fórmula (I) es un catión biocompatible el conservante antimicrobiano de parabeno es más soluble en agua. Así pues, por ejemplo, la sal de sodio de metilparabeno es soluble 1 parte en 2 partes de agua, y la sal de sodio de propilparabeno es soluble 1 parte en 1 parte de agua.

Con el término “radioprotector” se entiende un compuesto que inhibe reacciones de degradación, tales como procesos redox, atrapando radicales libres altamente reactivos, tales como radicales libres que contienen oxígeno que resultan de la radiólisis del agua. Los radioprotectores de la presente invención se seleccionan de forma adecuada de: ácido ascórbico, ácido para-aminobenzoico (es decir, ácido 4-aminobenzoico), ácido gentsílico (es decir, ácido 2,5-dihidroxibenzoico) y sales de los mismos con un catión biocompatible como se describió anteriormente. Radioprotectores preferidos son ácido ascórbico y ascorbato de sodio. Los radioprotectores de la presente invención se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, inyección de ácido ascórbico USP se encuentra comercialmente disponible en una pluralidad de suministradores incluyendo Abbott Laboratories.

La concentración del conservante antimicrobiano de parabeno de fórmula (I) en la solución radiofarmacéutica de ^{99m}Tc debería ser suficiente para funcionar de forma efectiva como un conservante antimicrobiano, y es preferiblemente al menos $0,3 \text{ mg/cm}^3$, hasta el límite de solubilidad de (los) parabeno(s) en el medio. La efectividad de una concentración dada se puede evaluar usando procedimientos de ensayo prescritos, tales como el ensayo de efectividad antimicrobiana del capítulo 51 de USP. La solubilidad de ciertos parabenos específicos (con $\text{M} = \text{H}$) en agua es:

Metilparabeno:	$2,5 \text{ mg/cm}^3$
Etilparabeno:	0,070% en p/p a 25°C

Propilparabeno: 1 parte en 2000 partes de agua,

Butilparabeno: 1 parte en 5000 partes de agua.

Se pueden determinar fácilmente composiciones de parabeno adecuadas que quedan en solución en la preparación a una concentración para funcionar de forma efectiva como conservantes antimicrobianos en base a la solubilidad acuosa anterior, el pH del medio, la composición hidrófila/lipófila relativa de la solución y la concentración final deseada. El pH del medio es importante ya que todos los conservantes antimicrobianos tienen un intervalo de pH óptimo. Para formulaciones que son predominantemente acuosas, el metilparabeno es el parabeno más adecuado de la clase de fenol $M = H$, ya que este tiene la mayor solubilidad en agua. El conservante antimicrobiano de la presente invención puede comprender de forma adecuada dos o más parabenos diferentes, ya que las combinaciones de ésteres individuales son conocidas por ser de efecto aditivo. La solubilidad acuosa del parabeno se reduce cuando la longitud de la cadena de alquilo aumenta, pero la actividad antimicrobiana aumenta con la longitud de la cadena de alquilo. De ahí que se prefiera el uso de una combinación de un parabeno de cadena corta y de uno de cadena larga como el conservante antimicrobiano. Una combinación de este tipo proporciona un efecto conservante antimicrobiano aditivo y, aunque el parabeno de cadena larga tenga solubilidad acuosa más limitada, se necesita menos debido a que es más potente. Una mezcla preferida de dos parabenos es la combinación de $R = \text{metilo}$ y $R = \text{propilo}$. Esta combinación se cree que confiere buenas propiedades antifúngicas y buenas propiedades antibacterianas. Es especialmente preferida la combinación de metilparabeno ($R = \text{metilo}$ y $M = H$) y propilparabeno ($R = \text{propilo}$, y $M = H$).

La concentración del radioprotector para uso en la presente invención es de forma adecuada de 0,0003 a 0,7 molar, preferiblemente de 0,001 a 0,07 molar, lo más preferiblemente de 0,002 a 0,02 molar. Para ácido ascórbico esto corresponde a una concentración adecuada de 0,05 a 100 mg/cm³, preferiblemente de 0,2 a 10 mg/cm³, lo más preferiblemente de 0,3 a 3,0 mg/cm³. Para el compuesto radiofarmacéutico de ^{99m}Tc MyoviewTM, la concentración preferida de un radioprotector de ácido ascórbico o ascorbato está en el intervalo de 0,0025 a 0,01 molar, que corresponde a 0,4 a 1,5 mg/cm³ cuando el radioprotector es ácido ascórbico.

Un contenido de radiactividad de ^{99m}Tc adecuado para formación de imágenes de diagnóstico se encuentra en el intervalo de 180 a 1500 MBq, en función del sitio del que se va a formar la imagen in vivo, la captación y el direccionamiento a la relación precedente. Para la formación de imagen de corazón con un radiofarmacéutico de ^{99m}Tc se puede usar aproximadamente 1110 MBq (30 mCi) durante un estudio de estrés, y aproximadamente 350 MBq (10 mCi) para un estudio residual. De ahí que la actividad de ^{99m}Tc inicial en las composiciones radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc estabilizadas de la presente invención se encuentre en el intervalo de 0,2 a 100 GBq, lo que permite dosificación múltiple desde la misma preparación incluso tras la desintegración radiactiva de varios periodos de semidesintegración del ^{99m}Tc.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona composiciones radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc estabilizadas en una forma estéril adecuada para administración humana en un recipiente o en una jeringuilla pre-rellenada. Tales jeringuillas pre-rellenadas contienen una dosis humana única y son preferiblemente una jeringuilla desechable o de otro tipo adecuada para uso clínico. La jeringuilla pre-rellenada puede proporcionarse opcionalmente con una jeringuilla provista para proteger al operador de dosis radiactivas. Las protecciones de jeringuillas radiofarmacéuticas adecuadas son conocidas en la técnica y comprenden preferiblemente plomo o tungsteno.

La composición radiofarmacéutica de ^{99m}Tc estabilizada en una forma estéril adecuada para administración humana se puede proporcionar de forma alternativa en un recipiente que tenga un sellado que sea adecuado para punción múltiple con una aguja hipodérmica (por ejemplo, un cierre hermético roscado con septo). Tales recipientes pueden contener dosis única o múltiple para paciente. Recipientes preferidos de este tipo comprenden un vial simple (por ejemplo, volumen de 10 a 30 cm³) que contiene dosis múltiples para paciente, con lo que dosis simples para paciente pueden ser retiradas en jeringuillas de calidad clínica en varios intervalos de tiempo durante el tiempo de vida viable de la preparación estabilizada adecuando la situación clínica.

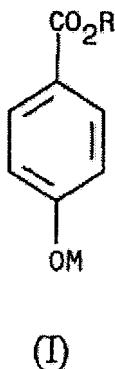
En un tercer aspecto, la presente invención proporciona kits no radiactivos para la preparación de la composición radiofarmacéutica de ^{99m}Tc estabilizada. Tales kits comprenden de forma adecuada viales secados por pulverización convencionales para la preparación de agentes radiofarmacéuticos de ^{99m}Tc, junto con uno o más recipientes adicionales que comprenden el radioprotector y conservante antimicrobiano de parabeno, junto con instrucciones de preparación. El kit puede reconstituirse opcionalmente primero con pertecnetato de ^{99m}Tc en solución salina o BSI (es decir, solución salina al 0,9% bacteriostática para inyección). Se encontraron viables ambas opciones para MyoviewTM pero era preferible formar el complejo de tetrofosmina de ^{99m}Tc primero y luego añadir el BSI que el orden inverso de adición ya que esto daba lugar a una pureza radioquímica (RCP) ligeramente superior.

El radioprotector se puede añadir de forma alternativa a la preparación de kit radiofarmacéutico en cualquier fase conveniente. El radioprotector se incorpora de forma adecuada desde el comienzo en la formulación de kit o se añade tras formación del agente radiofarmacéutico de ^{99m}Tc. Como con el conservante antimicrobiano de parabeno, sin embargo, se prefiere añadir el radioprotector a la preparación radiofarmacéutica tan pronto como la post-reconstitución convenientemente posible, ya que la desintegración en la adición del radioprotector aumenta el riesgo de degradación. Para MyoviewTM, el radioprotector se añade preferiblemente dentro de 15 minutos de reconstitución radiactiva.

De forma alternativa uno o ambos, radioprotector y conservante antimicrobiano, se pueden incluir opcionalmente en la formulación liofilizada del kit no radiactivo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona el uso de una composición que comprende una combinación de:

- (i) un radioprotector que comprende ácido ascórbico, ácido para-aminobenzoico o ácido gentísico, o una sal de los mismos con un catión biocompatible;
- (ii) uno o más conservantes antimicrobianos de fórmula (I)



en la que R es alquilo C₁₋₄,

y M es H o un catión biocompatible;

para estabilizar ambos e inhibir el crecimiento de microorganismos en preparaciones radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc.

La invención se ilustra con ejemplos detallados a continuación.

El ejemplo 1 muestra que no se encontró evidencia en estudios de RMN ¹³C de reacción significativa alguna entre el ácido ascórbico y metilparabeno o cualquier hidrólisis significativa en solución más concentrada incluso a un pH de aproximadamente 9,6 después de 7 días. Hensel y col. [J. Pharm. Sci. 1995; 84(1): 115-118] han descrito que la reactividad de los parabenos en una reacción de transesterificación con polioles era mayor para aquellos ésteres de parabeno con grupos alquilo de cadena corta. Esto indica que si se fuera a observar cualquier reacción con ácido ascórbico, esta se esperaría para el éster metílico en contraposición a análogos de cadena de alquilo más larga.

El ejemplo 2 muestra que parabenos y ácido ascórbico juntos en el agente radiofarmacéutico de ^{99m}Tc MyoviewTM no tienen efecto adverso significativo en la pureza radioquímica (RCP) de la preparación, incluso a las 24 horas de post-reconstitución. Los ejemplos 3 y 4 muestran que las preparaciones de la presente invención funcionan incluso como conservantes antimicrobianos suprimiendo el crecimiento bacteriano de preparaciones no radiactivas a las que se habían añadido deliberadamente bacterias.

El ejemplo 5 muestra que la formulación radiactiva reconstituida de MYOVIEW24 que incorpora ^{99m}Tc muestra efectividad antimicrobiana frente a especies bacterianas de ensayo, incluyendo *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas stutzeri*, *Staphylococcus aureus* y *Micrococcus luteus*. MYOVIEW24 es una preparación de MyoviewTM estabilizada que contiene ácido ascórbico (AA) como radioprotector y cloruro de sodio bacteriostático al 0,9% como conservante. La concentración de todas las bacterias en MYOVIEW24 se redujo en al menos dos factores logarítmicos a las 72 horas tanto en viales como en jeringuillas en comparación con los viales de control y jeringuillas que contienen solución salina normal (tabla 1). Las especies de levaduras y mohos no aumentaron en población en lo que duraba el estudio (14 días). Las dos especies ensayadas fueron *Candida albicans* y *Aspergillus niger*. Por tanto se controlaba de forma efectiva la proliferación de microorganismos en una preparación de MyoviewTM reconstituida.

El ejemplo 6 muestra que la biodistribución de una preparación de MyoviewTM estabilizada de la presente invención es completamente equivalente a la del producto MyoviewTM no estabilizada.

El ejemplo 7 muestra que parabenos y ácido gentísico juntos en el agente radiofarmacéutico de ^{99m}Tc MyoviewTM no tienen efecto adverso significativo en la pureza radioquímica (RCP) de la preparación, incluso a las 24 horas post-reconstitución. El RCP está por encima del 90% tanto a los 15 minutos como a las 24 horas post-reconstitución.

La figura 1 muestra la efectividad antimicrobiana frente a *P. aeruginosa* de 25 a 200% de BSI añadido a MyoviewTM/ácido ascórbico y conservado en jeringuillas.

ES 2 316 442 T3

La figura 2 muestra la efectividad antimicrobiana frente a *E. coli* de 25 a 200% de BSI añadido a Myview™/ácido ascórbico y conservado en jeringuillas.

La figura 3 muestra que una formulación de MYOVIEW24 no radiactiva de la presente invención es efectiva frente a una exposición microbiana a *E. coli*.

La figura 4 muestra que una formulación de MYOVIEW24 no radiactiva de la presente invención es efectiva frente a una exposición microbiana a *P. aeruginosa*.

La figura 5 muestra una comparación de la dosis inyectada en porcentaje de tetrofosmina de ^{99m}Tc administrada como Myoview™ o MYOVIEW24 en los corazones de ratas Wistar (hembra, media $\pm$ desviación típica, $n = 3$), que indica que el conservante antimicrobiano añadido y el radioprotector no tienen efecto significativo.

Ejemplo 1

Una investigación por RMN ^{13}C de la reacción entre ácido ascórbico y metilparabeno

Experimento A

Se mezclan ácido ascórbico (1,0 g) y metilparabeno (48 mg) en agua destilada (2,1 cm^3). Se añadieron pequeñas porciones de hidróxido de sodio en polvo con agitación para ajustar el pH. A los 3 pH definidos (pH 7,5, 8,8 y 9,6) se transfirió una alícuota representativa (0,5 cm^3) a un tubo de RMN. Se controlaron diariamente las tres mezclas de reacción muestreadas durante una semana mediante RMN ^{13}C . Cuando no se estaban controlando se conservaban las mezclas a temperatura ambiente protegidas de la luz. Al final del periodo de control se añadió una pequeña cantidad de metanol a la solución para confirmar que si tuvo lugar hidrólisis, la señal de RMN ^{13}C para cualquier metanol producido mediante transesterificación se habría separado bien de la de la resonancia del éster metílico inicial.

A pH 7,5 el parabeno había limitado la solubilidad de modo que era necesario asegurar la mezcla eficiente de los componentes antes de eliminar la alícuota de la muestra. La intensidad de las señales para el parabeno en el espectro de RMN ^{13}C de esta muestra se redujeron también sustancialmente por razones similares.

Se obtuvieron espectros de RMN ^{13}C usando un espectrómetro de RMN JEOL EAX270 con una sonda sintonizable de banda ancha que opera a una frecuencia de 67,94 MHz. Se adquirieron los datos para cada espectro durante un periodo de aproximadamente 30 minutos.

Experimento B

Se añadió hidróxido de sodio en polvo en pequeñas porciones a una mezcla agitada vigorosamente de ácido ascórbico (100 mg) y metilparabeno (100 mg) en agua (2,0 cm^3) hasta que se obtuvo un pH constante de 9,5. Se retiró una alícuota (0,5 cm^3) de la solución incolora y se controló mediante espectroscopia por RMN ^{13}C . Como parte del proceso de control se dispuso la muestra en un espectrómetro de RMN Bruker AM250 tras 29 horas y se registró su espectro de RMN ^{13}C durante un periodo de 16 horas. Los datos procesados dieron un espectro con una señal de relación de ruido de 230:1. Este espectro mostró que no se habían producido cantidades significativas de componentes adicionales a partir de la interacción de los dos componentes y por tanto no había evidencia de la formación de metanol alguno de la hidrólisis de los metilparabenos. Se añadió luego una pequeña cantidad de metanol a la muestra como un pico de referencia.

Se observaron las siguientes resonancias en los espectros de RMN: δ_{C} (H_2O) 51,9, 62,7, 69,6, 78,4, 113,2, 115,0, 118,2, 132,1, 169,9, 171,1, 175,5, 177,4 [los desplazamientos están en ppm respecto al MeOH a 49 ppm]. Las resonancias a 62,7, 69,6, 78,4, 113,2, 175,5 y 177,4 son debidas al ascorbato mientras que las señales restantes son debidas al metilparabeno.

Ejemplo 2

Efecto en la pureza radioquímica de un kit de Myoview™

Myoview™ es una formulación liofilizada que contiene:

Tetrofosmina	0,23 mg
Cloruro estañoso dihidratado	0,03 mg
Sulfosalicilato de disodio	0,32 mg

ES 2 316 442 T3

D-gluconato de sodio	1,0 mg
Hidrogenocarbonato de sodio	1,8 mg
pH	8,3 – 9,1

5

10

que se sella en gas nitrógeno USP/NF en un vial de vidrio de 10 ml, que tras reconstitución con inyección de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio estéril USP/Ph. Eur., da una solución que contiene la tetrofosmina de ^{99m}Tc radiofarmacéutica para la formación de imágenes del corazón.

Se preparó como sigue una preparación de MyoviewTM que contiene ácido ascórbico y parabenos:

15

(i) se añadió solución de ácido ascórbico USP (500 mg/cm³, 0,5 cm³) mediante jeringuilla a un vial que contiene solución salina bacteriostática para inyección USP [metilparabeno al 1,2% (p/v), propilparabeno al 0,12% (p/v) en solución de cloruro de sodio al 0,9% (p/v), 10 cm³];

20

(ii) se reconstituyó un vial de MyoviewTM convencional con pertecnetato de ^{99m}Tc en solución salina de un generador de ^{99m}Tc (1,5 a 5,0 cm³, 30 a 400 mCi/cm³);

(iii) a los 5 minutos de la reconstitución de etapa (ii) se añadió una alícuota de la solución de la etapa (i) (0,2 cm³) al vial de MyoviewTM reconstituido de la etapa (ii);

25

(iv) se añadió un volumen adicional de BSI que es igual al volumen de eluido usado en la etapa (ii) (1,5 a 5,0 cm³) a la solución de la etapa (iii) dando una preparación de MYOVIEW24.

30

MYOVIEW24 es una preparación de MyoviewTM estabilizada que contiene ácido ascórbico (AA) como radioprotector y 0,9% de cloruro de sodio bacteriostático (BSI) como conservante.

35

Se determinó luego la pureza radioquímica (RCP) mediante ITLC (cromatografía en capa fina instantánea) y PC (cromatografía en papel) como en el prospecto de MyoviewTM. El perfil radioquímico de MYOVIEW24 en ITLC y PC es el mismo que el de MyoviewTM regular, con la misma variación en las mismas impurezas minoritarias que el producto original. A los 30 minutos post-marcado los radiocromatogramas son similares, si bien la preparación de MYOVIEW24 en este caso particular dio un RCP de 94% y el marcado de MyoviewTM normal tenía un RCP de 96% para el complejo de tetrofosmina de ^{99m}Tc deseado. A las 24 y 30 horas tras el marcado el RCP de la preparación de MYOVIEW24 es casi constante en comparación con el marcado inicial - es decir aún mayor de 90%.

40

Ejemplo 3

Efectividad antimicrobiana: bacterias gram-negativas y preparación no radiactiva

45

Se añadieron un intervalo de concentraciones de parabenos que corresponde de 25 a 200% de la concentración de parabenos de BSI (1,2 mg/cm³ de metilparabeno y 0,12 mg/cm³ de propilparabeno) a un kit no radiactivo para la preparación de MyoviewTM, al que se había añadido ácido ascórbico (4,76 mg). Se añadieron bacterias gram-negativas (1×10^6 ufc/vial; donde ufc es unidades de formación de colonias), se dispensó el producto en viales y jeringuillas, y luego se incubó durante 72 horas a 37°C. Todas las concentraciones mostraron efectividad que corresponde a reducción de más de 1 log en recuentos de bacterias a las 72 horas tras incubación en jeringuillas (figura 1) y viales para *P. aeruginosa*. Para *E. coli* todas las concentraciones por encima de BSI al 40% mostraron efectividad antibacteriana que corresponde a una reducción de más de 1 log a las 72 horas tras la incubación en jeringuillas (figura 2) y viales.

50

55

Ejemplo 4

Efectividad antimicrobiana: preparación no radiactiva

60

La formulación de MYOVIEW24 del ejemplo 2 que contiene BSI al 50% se expuso a seis microorganismos como se especifica en USP <51>, es decir *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Staph. aureus*, *A. niger*, *C. albicans* y *M. luteus*. Se conservaron los incubados en jeringuillas y viales. El producto mostró una reducción de más de 1 log en todos los recuentos de bacterias en 72 horas y una reducción de más de 2 log tras 14 días. Las figuras 3 y 4 muestran datos representativos para *E. coli* y *P. aeruginosa* respectivamente. Para levaduras y mohos no hubo aumento en recuentos microbianos en ningún momento.

65

ES 2 316 442 T3

Ejemplo 5

Efectividad antimicrobiana: preparación radiactiva

Se inocularon viales de MYOVIEW24 reconstituidos preparados como en el ejemplo 2 con 100 μ l (1,0% del volumen total) de inóculos estandarizados (seis microorganismos como se especifica en USP <51>, es decir *E. coli*, *P. aeruginosa* *Staph. aureus*, *A. niger*, *C. albicans* y *M. luteus*) y se mezclaron. Se prepararon tres viales para cada organismo. Se estimó que el inóculo de cada organismo es $1,0 \times 10^7$ a $1,0 \times 10^8$ UFC/ml, de modo que cuando se añadió el inóculo a viales de MYOVIEW24, la concentración final de la preparación de ensayo estaba entre 10^5 y 10^6 ufc/ml del producto por ml del producto.

Se dispuso una alícuota (3 ml) de cada vial de inoculado en una jeringuilla de plástico de 3 ml, y se dispuso los 7 ml restantes de inoculado en un vial vacío. Se prepararon triplicados de tales jeringuillas y viales para cada organismo.

Se reconstituyeron seis viales de Myoview™ inactivamente con 10 ml de solución salina normal y solución USP de inyección de ácido ascórbico (concentración de 500 mg/ml de AA, 9 mg/ml de cloruro de sodio y 5 mg/ml de hidrosulfito de sodio a un pH de 5,5 a 7,0), y luego se inocularon con el mismo inóculo como anteriormente para controles positivos durante el ensayo (es decir, sin conservante). No se prepararon controles positivos con tecnecio-99m. Se dispuso el volumen en viales y jeringuillas como anteriormente.

Se prepararon controles negativos como duplicados de viales de Myoview™ rellenos de solución salina sin inóculos. Se dispuso el volumen en jeringuillas y viales como anteriormente. Se incubó un conjunto de jeringuilla/vial y se dispuso en TSA (ágar de soja tripton) como la especie de bacteria. Se incubó un conjunto de jeringuilla/vial y se dispuso en SDA (ágar de dextrosa Sabouraud) TSA como las especies de moho y de levadura.

Todas las jeringuillas y viales se mantuvieron a $22,5 \pm 2,5^\circ\text{C}$ hasta que se tomaron muestras. Se retiraron muestras de cada jeringuilla y vial de acuerdo con el protocolo a tiempos 0, 6, 24 y 72 horas, más 7 y 14 días. Se retiró una muestra a las 48 horas para *C. albicans*, *A. niger* y *P. stutzeri*. Se dispusieron las muestras con medio de crecimiento fundido, se enfriaron y se incubaron. Se registró el número de organismos recubiertos. Se muestra en la tabla 1 la reducción logarítmica:

TABLA 1

Reducción logarítmica a las 72 horas y siete días				
Organismo de ensayo	Reducción logarítmica – 72 horas		Reducción logarítmica – siete días	
	Viales	Jeringuillas	Viales	Jeringuillas
<i>Candida albicans</i>	1,3	0,7	0,9	0,9
<i>Aspergillus Níger</i>	2,0	1,7	2,8	2,8
<i>Escherichia coli</i>	5,1	5,2	5,1	5,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5,0	5,5	5,0	5,5
<i>Pseudomonas stutzeri</i> - 1	4,5	4,7	4,5	4,7
<i>Pseudomonas stutzeri</i> - 2	6,2	6,0	6,2	6,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,3	3,1	4,4	4,7
<i>Micrococcus luteus</i>	2,4	3,7	2,3	4,3
Controles negativos	NA	NA	NA	NA
donde NA = no aplicable				

Ejemplo 6

Biodistribución comparativa para Myoview y Myoview24

Se reconstituyó un vial de Myoview™ con eluido de generadores de ^{99m}Tc de Amertec dando una concentración radiactiva final de 5,4 mCi/cm³ (0,2 GBq/cm³) (actividad normal) o 64,9 mCi/cm³ (2,4 GBq/cm³) (actividad alta). Se preparó MYOVIEW24 como en el ejemplo 2 con eluido de generadores de ^{99m}Tc dando una concentración radiactiva final de 33,8 mCi/cm³ (1,25 GBq/cm³) (actividad normal) o 64,9 mCi/cm³ (2,4 GBq/cm³) (actividad alta). Se midió la RCP de todas las preparaciones dentro de 15 a 30 minutos post-reconstitución e inmediatamente tras uso a 1 hora post-reconstitución y se encontró en todos los casos que era mayor de 90%. Se anestesiaron ligeramente (halotano) ratas Wistar que pesaban de 150 a 200 g y se les inyectó por vía intravenosa 0,15 cm³ de Myoview™ reconstituido o MYOVIEW24 mediante una vena lateral de la cola. Se determinó el porcentaje de la radiactividad inyectada (expresado como dosis inyectada en %) mediante disección y ensayo de radiactividad usando un contador gamma de cristal doble a 2 minutos, 20 minutos, 1 hora y 7 horas tras inyección de preparaciones de actividad normal o 24 horas tras inyección de preparaciones de alta actividad.

Los resultados del porcentaje de la radiactividad inyectada en cada órgano o tejido puso de manifiesto que no hubo diferencia significativa en la biodistribución de tetrofosmina ^{99m}Tc administrada como Myoview™ o MYOVIEW24 en ratas macho o hembra. Ambos Myoview™ y MYOVIEW24 mostraron:

(i) durante los primeros dos minutos tras inyección la radiactividad en la sangre disminuyó rápidamente hasta menos del 2% de la dosis inyectada;

(ii) la cantidad de radiactividad en el corazón es aproximadamente 1,5% a los dos minutos tras la inyección (p.i.), reduciéndose hasta aproximadamente 0,8% a las 7 horas p.i.;

(iii) a las 24 horas tras inyección la eliminación corporal completa es aproximadamente 75% (60% fecal; 15% urinaria). El sitio principal de radiactividad retenida en este momento es el músculo del esqueleto.

La figura 5 ilustra los datos de biodistribución equivalente para Myoview™ y MYOVIEW24 en el órgano de interés para Myoview™, es decir el corazón.

Ejemplo 7

Efecto de ácido gentísico y parabenos en la pureza radioquímica de un kit de Myoview™

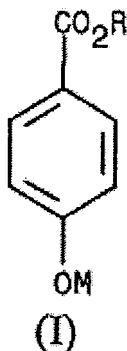
Se estudió el efecto del ácido gentísico (AG) como el radioprotector en lugar de ácido ascórbico (AA), en combinación con parabenos es un Myoview™ estabilizado, de forma análoga al ejemplo 2. Así pues, se reconstituyó un kit de Myoview™ con eluido de ^{99m}Tc (1,5 ml), ácido gentísico (5 mg en 0,2 ml de BSI) y BSI (1,5 ml). Se analizó el RCP de acuerdo con el ejemplo 2, con las preparaciones conservadas a temperatura ambiente entre análisis. Los resultados son como siguen:

	Tiempo post-reconstitución	
	15 minutos	24 horas
RCP de ^{99m} Tc-tetrofosmina (n=3)	90,9%	91,3%

REIVINDICACIONES

1. Una composición radiofarmacéutica estabilizada que comprende:

- (i) un complejo de metal de ^{99m}Tc ;
- (ii) un radioprotector que comprende ácido ascórbico, ácido para-aminobenzoico o ácido gentísico, o una sal del mismo con un catión biocompatible;
- (iii) uno o más conservantes antimicrobianos de fórmula (I):



en la que R es alquilo C_{1-4} ,

y M es H o un catión biocompatible.

2. La composición radiofarmacéutica estabilizada de la reivindicación 1, en la que el radioprotector es ácido ascórbico o una sal de ascorbato del mismo con un catión biocompatible.

3. La composición radiofarmacéutica estabilizada de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el complejo de metal de ^{99m}Tc es un complejo de ^{99m}Tc catiónico, lipófilo.

4. La composición radiofarmacéutica estabilizada de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el complejo de metal de ^{99m}Tc es neutro.

5. La composición radiofarmacéutica estabilizada de la reivindicación 3, en la que el complejo de metal de ^{99m}Tc catiónico, lipófilo se selecciona de:

$\text{TcO}_2(\text{tetrofosmina})_2^+$, y

$\text{Tc}(1\text{-isociano-2-metoxi-2-metilpropano})_6^+$.

6. La composición radiofarmacéutica estabilizada de las reivindicaciones 1 a 5, en la que M es H.

7. La composición radiofarmacéutica estabilizada de la reivindicación 6, en la que el conservante antimicrobiano comprende metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno o una combinación de los mismos.

8. La composición radiofarmacéutica estabilizada de la reivindicación 7, en la que el conservante antimicrobiano comprende una combinación de metilparabeno y propilparabeno.

9. La composición radiofarmacéutica de ^{99m}Tc estabilizada de la reivindicación 1, en la que:

- (i) el complejo de metal de ^{99m}Tc es $\text{TcO}_2(\text{tetrofosmina})_2^+$,
- (ii) el radioprotector comprende ácido ascórbico o una sal de ascorbato del mismo con un catión biocompatible.

10. La composición radiofarmacéutica de ^{99m}Tc estabilizada de la reivindicación 9, en la que el conservante antimicrobiano comprende una combinación de metilparabeno y propilparabeno.

11. Una preparación radiofarmacéutica estéril adecuada para administración humana, que comprende la composición de ^{99m}Tc estabilizada de las reivindicaciones 1 a 10 en solución en una jeringuilla pre-rellenada.

12. Una preparación radiofarmacéutica estéril adecuada para administración humana, que comprende la composición de ^{99m}Tc estabilizada de las reivindicaciones 1 a 10 en un recipiente.

13. Un kit no radiactivo para la preparación de la composición radiofarmacéutica estéril de las reivindicaciones 11 ó 12 que comprende:

- (i) un ligando que forma el complejo de metal de ^{99m}Tc ;
- (ii) un radioprotector que comprende ácido ascórbico, ácido para-aminobenzoico o ácido gentísico, o una sal de los mismos con un catión biocompatible;
- (iii) un conservante antimicrobiano de fórmula (I) de la reivindicación 1;

proporcionado en forma estéril en uno o más recipientes.

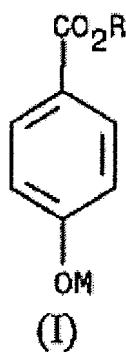
14. El kit no radiactivo de la reivindicación 13, en el que el ligando se selecciona de tetrofosmina o 1-isociano-2-metoxi-2-metilpropano.

15. El kit no radiactivo de las reivindicaciones 13 y 14, en el que el conservante antimicrobiano comprende metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno o una combinación de los mismos.

16. El kit no radiactivo de las reivindicaciones 13 a 15, en el que uno o más de los componentes del kit está liofilizado.

17. Uso de una composición que comprende una combinación de:

- (i) un radioprotector que comprende ácido ascórbico, ácido para-aminobenzoico o ácido gentísico, o una sal de los mismos con un catión biocompatible;
- (ii) uno o más conservantes antimicrobianos de fórmula (I):



en la que R es alquilo C_{1-4} ,

y M es H o un catión biocompatible;

tanto para estabilizar como para inhibir el crecimiento de microorganismos en preparaciones radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc .

Figura 1

**Efecto bactericida de solución salina Bacstat inyectable USP *
ascorbato de Myoview en *P. aeruginosa* en JERINGUILLAS**

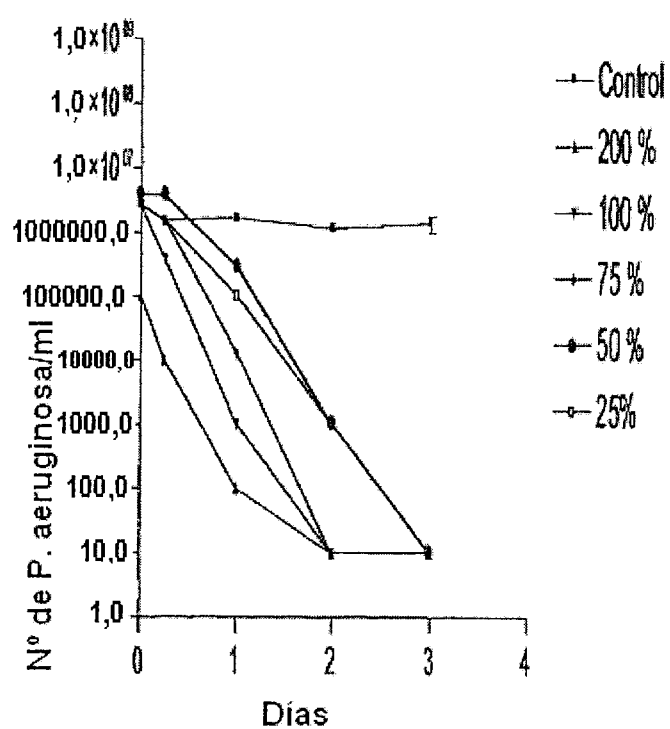


Figura 2

**Efecto bactericida de solución salina Bacstat inyectable USP +
ascorbato de Myoview en E. Coli en JERINGUILLAS**

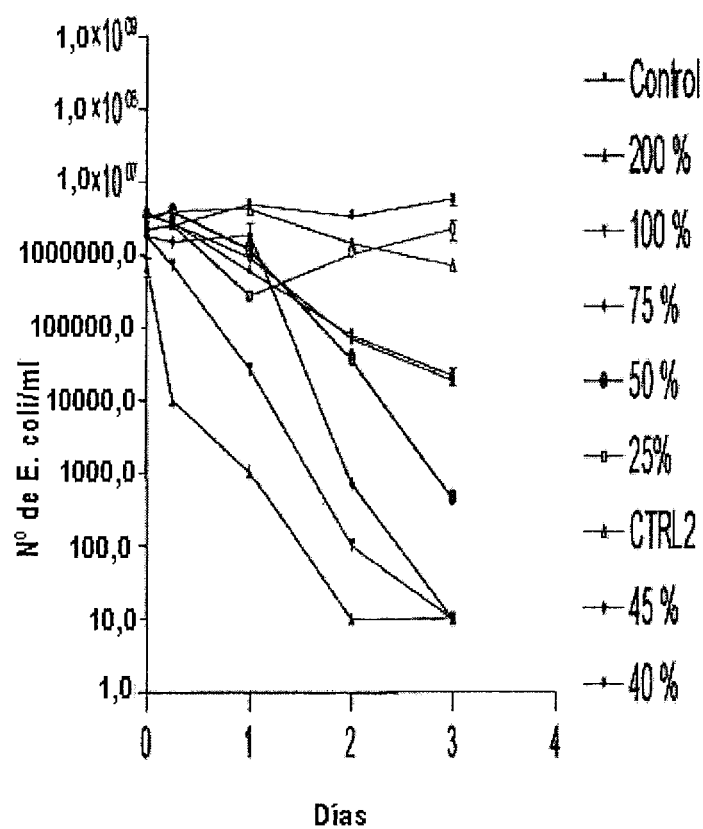


Figura 3

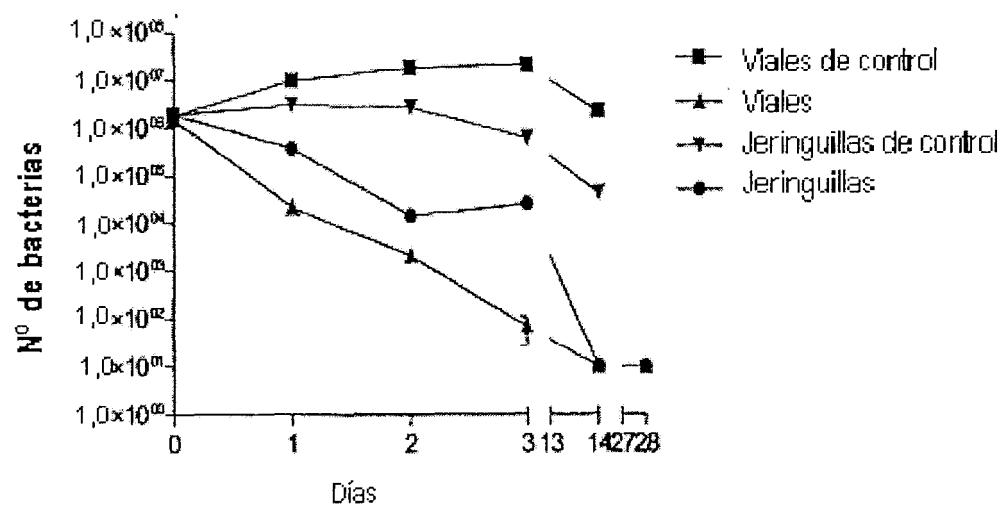


Figura 4

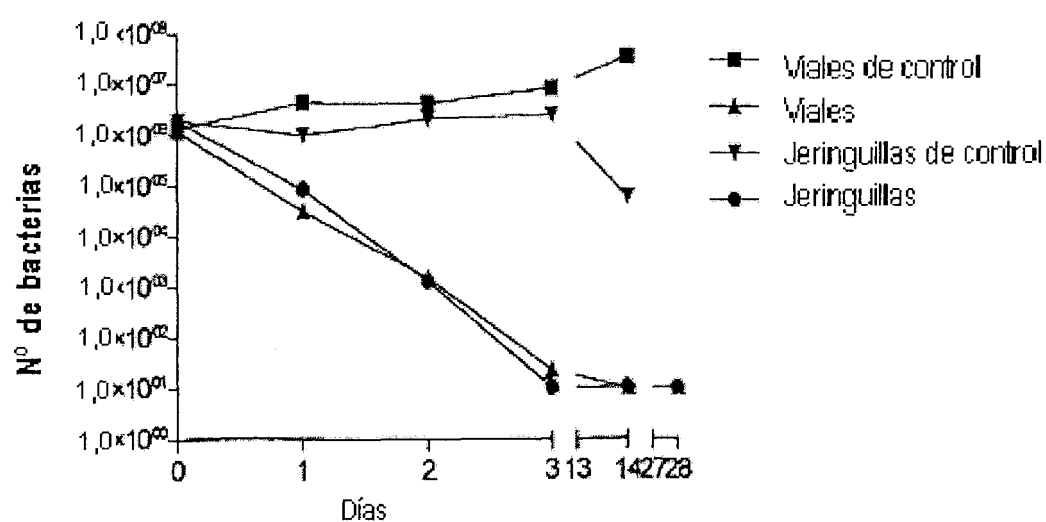


Figura 5

