

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	453.145		
		23	FECHA DE PRESENTACION		
			9-11-1976		

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.354  
HOE 75/P 289

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 51 480.1		15-11-75		R.F.A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			A 61K 29/00		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SUSTANCIA DE DIAGNOSTICO, PARA LA VISUALIZACION RENAL"

71	SOLICITANTE(S)
	HOBCHST AKTIENGESELLSCHAFT

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Helmut Strecker, Reinhard Käsmarker y Dr. Gerhard Kloss

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DR. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

POOR  
QUALITY

5

10

15

20

25

El tecnecio 99m, por razón de su favorable energía de radiación de 140 keV, su período de semi-vida relativamente corto, de 6 horas, y la ausencia de radiación corpuscular, se emplea en la medicina nuclear para fines de diagnóstico. Por lo regular, para evitar una pérdida demasiado grande de radioactividad durante el transporte desde el fabricante hasta el usuario, se obtiene directamente en la clínica, a partir de un denominado generador de núclidos (como, por ejemplo, se describe en la DOS 2.236.565).

El tecnecio 99m obtenido desde tal generador de núclidos (está presente como  $\text{NaTcO}_4$  en solución de  $\text{ClNa}$  al 0,9%) sólo puede emplearse directamente, con limitaciones, para el diagnóstico médico a saber, principalmente, para la espintariscopia del cerebro, de la glándula tiroides y del estómago. Por lo regular, para ulteriores investigaciones, deben "marcarse" con este radionúclido, adecuadas sustancias - transportadoras del tecnecio 99m, específicas para el oportuno órgano.

Como sustancias transportadoras sirven, por ejemplo, partículas, según los tamaños, para el diagnóstico pulmonar y hepático, y pirofosfato para visualización del esqueleto.

La marcación de estas sustancias trans

portadoras tiene lugar, por lo regular, después de reducción del tecnecio  $99m$ , presente como pertechnetato de reacción lenta, para formar etapas de oxidación más bajas muy propicias a reaccionar (probablemente 4 ó 5). La reducción puede tener lugar en ácidos (por ejemplo, con tiosulfato), en medio neutro (esencialmente con estaño divalente) y por vía electrolítica. En el primer caso, la solución de reacción debe todavía ser neutralizada antes de la inyección. Esto conduce a lo que se llama un "estuche de varios componentes" (véase más abajo). La reducción electrolítica exige un alto costo de aparatos.

La marcación con tecnecio  $99m$  tiene lugar en la clínica, para evitar pérdidas de radioactividad por desintegración. Por ello, se ha dispuesto un procedimiento sencillo, rápido y seguro. Puesto que por lo regular, el preparado es inyectado, ha de ser estéril, estar exento de pirógenos y no debe ser tóxico. Se imponen crecientemente los estuches de marcación. Estos son aparatos que se acoplan uno con otro, y sustancias inactivas, las cuales, en combinación con el producto generador de núclidos, conducen a un diagnóstico específico para el oportuno órgano. Como estuche de marcación es especialmente fácil de manejar una llamada "unidad de marcación" (estuche de

un sólo componente) : un pequeño frasco para inyecciones, con una combinación de sustancias, en el cual ha de inyectarse sólo el producto generador para obtener la sustancia de diagnóstico lista para el uso.

5                    Tales unidades de marcación consisten frecuentemente en una combinación de una sustancia vehículo específica para el oportuno órgano, con una sal de estaño divalente.

10                    Se conocen sustancias y estuches adecuados para el diagnóstico renal con tecnecio 99m, por ejemplo, ascorbato de hierro - tecnecio 99m (DT-OS 2.124.751), etilendiaminotetraacetato-ascorbato de hierro-tecnecio-99m (patente de los Estados Unidos 3.740.418), dietilentriaminopentaacetato de hierro-tecnecio 99m (patente de los Estados Unidos 3.466.361),  
15                    penicilamina-estaño-tecnecio 99m (patente de los Estados Unidos 3.749.913), ácido dimercaptosuccínico-estaño-tecnecio 99m (DT-OS 2.423.167, DT-OS 2.419.310),  
20                    glucoheptonato-estaño-tecnecio 99m (P. Hambright y otros, Journal of Nucl. Med. 1974, páginas 478 y siguientes) y tetraciclina-estaño-tecnecio 99m (C.P. Fliegel y otros, Nucl. Med., 1974, páginas 407 y siguientes y M.K. Dewanjee y otros, Journal of Nucl. Med., 1974, páginas 176 y siguientes). W. Richards  
25                    y otros, (Journal of Nucl. Med., 1975, páginas 357 y

1 siguientes) comparan las más importantes sustancias  
para diagnóstico renal con tecnecio 99m.

5 En la serie de artículos del Isommerz  
GmbH, Berlín "Wissenschaftliche Tagungen der DDR, XI.  
Nuclear-medizinisches Symposium Reinhardsbrunn 1974",  
páginas 91 a 95, se da a conocer por M. Krüger y -  
10 otros, un clorhidrato de pirrolidinometil-tetraciclina  
marcado con tecnecio, para la espintarografía re-  
nal. Sin embargo, para la preparación de este agen-  
te han de mantenerse condiciones, que no conducen a  
resultados óptimos.

15 En las sustancias para diagnóstico re-  
nal conocidas, el enriquecimiento en los riñones es  
demasiado pequeño, el enriquecimiento indeseado en  
otros órganos es demasiado alto, la estabilidad del  
preparado no marcado o la de la solución marcada es  
demasiado baja, o el procedimiento de marcación es  
demasiado complicado.

20 Actualmente, todavía se emplean en gran  
medida, junto a los compuestos marcados con tecnecio  
99m, diuréticos marcados con mercurio 197. No obstan-  
te, la sustancia irradiadora de rayos  $\beta$ , el mercurio  
197, con un tiempo de semivida de 2,7 días, conduce,  
25 en comparación con el tecnecio 99m, a una solicita-  
ción por radiación del paciente esencialmente más -

alta.

Es misión de la presente invención, la preparación de una nueva sustancia de diagnóstico renal, que evite las desventajas de las sustancias para diagnóstico conocidas.

5

Por ello, es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de una sustancia de diagnóstico, para visualizar el riñón, que se caracteriza porque se mezcla pirrolidinometil-tetraciclina (Roly-Tetracyclin, abreviadamente PMT) en una solución tampón, a un pH entre 5,0 y 6,5, primeramente con sal de estaño divalente en una proporción molar de 10 a 100, preferentemente de 30 a 50 moles de PMT por átomo gramo de estaño divalente, y, seguidamente, con pertecneciato de tecnecio 99, en solución fisiológica de sal común, a un pH entre 4 y 8, preferentemente entre 6,5 y 7,5.

10

15

Es ventajoso ajustar los márgenes de pH mediante la adición de 0,8 a 1,2 moles de tampón de fosfato por mol de PMT.

20

Como sal de estaño divalente se utiliza preferentemente el cloruro.

Ventajosamente, se mezclan en la solución tampón, PMT y sal de estaño y se almacena o expide en un matracito de reacción, como unidad de marcación.

25

A este fin, la solución se liofiliza antes de la adición del pertecneciato y, convenientemente, se mantiene bajo un gas de protección adecuado, por ejemplo nitrógeno. Después, en la clínica, poco antes del uso, se le añade la solución de pertecneciato a base de un generador de núclidos, convenientemente, en solución fisiológica de sal común.

Es objeto de la invención, además, una sustancia de diagnóstico para visualizar el riñón, que se caracteriza porque contiene pirrolidinometil-tetraciclina en solución tampón de fosfato, con un valor de pH entre 4 y 8, preferentemente entre 6,5 y 7,5, sal de estaño divalente en una proporción de 10 a 100 moles de PMT por átomo gramo de estaño divalente y tecnecio 99m en solución fisiológica de sal común.

La nueva sustancia de diagnóstico renal tiene las siguientes ventajas.

1. La sollicitación por radiación es esencialmente más baja frente a los diuréticos marcados con mercurio 197 que se utilizan.
2. El preparado muestra una alta especificidad renal.
3. La preparación sobre la base de una unidad de marcación, es sencilla y segura.
4. La unidad de marcación es estable por lo menos durante un año, a la temperatura ambiente.

5. La solución inyectable es estable por lo menos durante 8 horas.

Ejemplo 1

5 Se disuelven 200 g de PMT en 9,4 ml de  
tampón de fosfato 0,05 m, de pH 6,0, y se añaden 200  
microgramos de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 0,6 ml de HCl 0,1 n.  
Ambas soluciones se lavan con nitrógeno hasta quedar  
exentas de oxígeno, para la protección de la sal de  
estaño divalente. La solución se envasa en frascos  
10 en porciones de 1 ml. En el espacio de 2 horas, se  
añaden de 1 a 10 ml de solución de  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  (0,9%  
NaCl). La sustancia de diagnóstico debe ser inyecta  
da en el espacio de 8 horas.

Ejemplo 2

15 Se disuelven 20 g de PMT en 940 ml de tam  
pón de fosfato 0,05 m, de pH 6,0, y se disuelven 200  
mg de  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  en 60 ml de HCl 0,1 n. Ambas solu  
ciones se enfrían aproximadamente 5°C, se lavan con ni  
trógeno hasta quedar exentas de oxígeno, y se mezclan  
20 con agitación. La mezcla de soluciones se envasa en  
frascos, en porciones de 1 ml, después de filtración  
en condiciones estériles (tamaño de poros del filtro  
0,2 micrómetros), con exclusión de oxígeno, después  
se congela sin demora en nitrógeno líquido, y se seca  
25 por liofilización. Los frascos se llenan con nitróge-

no en el aparato de liofilización, y se cierran. Se obtiene de este modo una unidad de envase adecuada para la marcación (unidad de marcación).

5 A una unidad de envase se añaden, según las necesidades, de 1 a 10 ml de solución de  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  en NaCl al 0,9%. La sustancia de diagnóstico acabada debe ser administrada en el espacio de 8 horas.

10

#### REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

25

1ª.- Procedimiento para la preparación de una sustancia de diagnóstico, para la visualización renal, caracterizado porque se mezcla pirrolidinometiltetraciclina en una solución tampón, a un valor

de pH comprendido entre 5,0 y 6,5, primeramente con sal de estaño divalente en una proporción molar de 10 a 100, preferentemente de 30 a 50 moles de PMT por átomo gramo de estado divalente y, después, con pertecneciato de tecnecio 99 en solución fisiológica de sal común, a un valor de pH entre 4 y 8, preferentemente entre 6,5 y 7,5, ajustándose el margen de pH con 0,8 a 1,2 moles de tampón de fosfato por mol de PMT.

10                    2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la solución que contiene la PMT y la sal de estaño divalente se liofiliza antes de la adición del pertecneciato.

15                    3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque el producto liofilizado se mantiene bajo un gas protector inerte.

4ª.- Procedimiento para la preparación de una sustancia de diagnóstico, para la visualización renal.

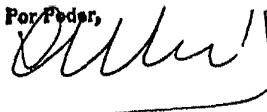
20                    Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de once hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 DIC. 1977

P.A.

Alberto de Elzab.  
Por Poder,



26-12-77  
VGD.

- 11 -