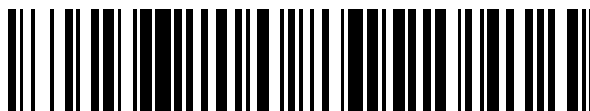


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 856 030**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 103/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2015 PCT/EP2015/067213**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2016 WO16030104**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2015 E 15748208 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2020 EP 3185912**

54 Título: **Mono-, di- o polisacárido usado como inhibidor de metal en la preparación de un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato 68Ga**

30 Prioridad:

29.08.2014 BE 201400653

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.09.2021

73 Titular/es:

**TELIX INNOVATIONS S.A. (100.0%)
Rue de Hermée 255
4040 Herstal, BE**

72 Inventor/es:

**WOUTERS, LUDOVIC;
KAISIN, GEOFFROY;
LUXEN, ANDRÉ;
LÉONARD, MARC y
VOCCIA, SAMUEL**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 856 030 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

Mono-, di- o polisacárido usado como inhibidor de metal en la preparación de un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato 68Ga

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un inhibidor de metal que mejora los rendimientos y la fiabilidad de radioetiquetado

10 **Antecedentes**

Recientemente, se publicaron y presentaron algunos resultados clínicos muy interesantes basados en moléculas radioetiquetadas con galio-68 para obtención de imágenes *in vivo* por PET. Estos radiofármacos se fabrican generalmente mediante el ensamblaje de un agente quelante con un agente de direccionamiento, generalmente agentes de direccionamiento funcionalizados con DOTA, que permiten, respectivamente, la reacción con un radioisótopo metálico o metal radiactivo y actividad biológica/metabólica del radiofármaco. Este isótopo diagnóstico, es decir, galio-68, ha ganado mucho interés porque su sustitución por lutecio-177 permite pasar de una molécula diagnóstica a un análogo terapéutico que puede usarse fácilmente para radioterapia dirigida. Este campo "teranóstico" (que representa diagnóstico y terapéutico) está creciendo y dará lugar a importantes mejoras en la atención sanitaria, especialmente en oncología (J.Nucl.Med. 2011, 52, 841).

Entre los metales radiactivos que pueden usarse para diagnóstico o radioterapia están: cobre-64, galio-68, galio-67, galio-66, lutecio-177, itrio-86, itrio-90, indio-114, indio-111, escandio-47, escandio-44, escandio-43, circonio-89, bismuto-213, bismuto-212, actinio-225, plomo-212, renio-188, renio-186, rubidio-82 y similares.

25 La reacción de etiquetado con estos metales radiactivos se realiza normalmente mediante quelación del metal radiactivo con un agente quelante adecuado en un medio de reacción adecuado, normalmente en un medio tamponado con el fin de garantizar un pH óptimo para la reacción de quelación.

30 Sin embargo, estos metales radiactivos o sus isótopos parentales, cuando se emiten desde generadores, se producen generalmente por irradiación de ciclotrón o bien de dianas sólidas o bien líquidas. Debido a esta trayectoria de producción, estos metales radiactivos son generalmente no puros y contienen algunos subproductos metálicos.

35 La reacción de quelación es dependiente de un pH adecuado, pero también de la posible competencia de las impurezas metálicas mencionadas anteriormente con metales radiactivos durante la reacción de quelación. Además, se acepta generalmente que el calor puede promover la reacción de quelación para los radiofármacos basados en metales radiactivos usados más comúnmente.

40 En el estado de la técnica, la presencia de iones de metal que compiten con metales radiactivos se reduce generalmente mediante la purificación antes del etiquetado o fraccionamiento del elemento radiactivo, pero estas etapas adicionales representan una pérdida de radiactividad como resultado o bien del tiempo perdido o bien del propio proceso. Estas pérdidas pueden alcanzar hasta el 30 % de la radiactividad total.

45 La posibilidad de quelación parcial del metal radiactivo requiere, en general, una purificación después del etiquetado final que permita obtener un radiofármaco que tenga una pureza radioquímica que cumpla las especificaciones farmacéuticas (> 90 % de pureza radioquímica). Estas etapas también representan una pérdida adicional de actividad que puede aumentar hasta un 10 % como resultado del tiempo perdido o del propio proceso.

50 Según procesos conocidos, al final del radioetiquetado, puede añadirse un agente secuestrante que tiene una afinidad particular por el metal radiactivo no reaccionado para quelar la parte no reaccionada del isótopo. Este complejo formado por el agente secuestrante y el metal radiactivo no reaccionado se desecha entonces con el fin de alcanzar una mejor pureza radioquímica después del radioetiquetado.

55 Además, la necesidad de estas etapas de purificación antes y después del etiquetado hace que esta síntesis radiofarmacéutica etiquetada con metal radiactivo dependan, en cierta medida, de la automatización y del uso de un módulo de síntesis. Además de la experiencia técnica, esto requiere una pérdida de tiempo adicional desfavorable para el rendimiento general.

60 Por tanto, cualquier mejora con el fin de lograr una quelación rápida, directa y de alta eficiencia es altamente deseable.

La gestión de impurezas de metal competidoras es otro reto. De hecho, cualquier especie que inhiba impurezas de metal que evite o que tenga una capacidad limitada para interferir de manera negativa en la reacción de quelación de metal radiactivo puede actuar como trampa para estas impurezas. Dicho de otro modo, este efecto inhibitorio lleva la concentración aparente de metal competidor, es decir, la concentración de impurezas metálicas aún disponibles para quelación a un nivel que permite altos rendimientos y radioetiquetado reproducible. Este agente coquelante es, por definición, diferente del agente quelante ensamblado con el agente de direccionamiento.

Se ha mostrado en el documento WO2013024013 que la adición de un agente coquelante podría permitir la inhibición de impurezas de metal competidoras. De hecho, cualquier especie que inhiba impurezas de metal que evite o que tenga capacidad limitada para interferir de manera negativa en la reacción de quelación de galio-68 puede actuar como trampa para estas impurezas.

La solicitud de patente estadounidense 2013/310537 A1 da a conocer la síntesis de péptidos conjugados DOTA y NOGADA etiquetados con ⁶⁸GA portados a temperatura ambiente en un tampón de acetato.

Solicitud de patente PCT WO03/059397 da a conocer la síntesis de péptidos conjugados NOTA y DOTA etiquetados con ⁶⁸GA portados a temperatura ambiente en un tampón de acetato de amonio.

En este contexto, es evidente que existe la necesidad de mejorar el proceso para la preparación del complejo de metal radiactivo que supere uno o más de los problemas mencionados anteriormente. Esto implica identificar un medio adecuado para manejar la contaminación por metales, lo que, si está disponible, evita la necesidad de calentar para promover la reacción quelante y permite rendimientos de quelación de metal radiactivo superiores al 90 %. Este calentamiento es a veces perjudicial para la estabilidad global del agente de direccionamiento funcionalizado con quelato

Sumario

El alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La invención dada a conocer en el presente documento está relacionada con el uso de inhibidores de metal para mejorar los rendimientos de radioetiquetado y la fiabilidad de la síntesis de radiomarcador basado en metal radiactivo, en el que el radioetiquetado se realiza con:

- un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, capaz de quelar el metal radiactivo en condiciones de radioetiquetado

- un inhibidor de metal, que es un agente coquelante, capaz de inactivar metales distintos del metal radiactivo sin interferir en la quelación entre el metal radiactivo y dicho agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, en las condiciones de la reacción de etiquetado. En otras palabras, dicho inhibidor de metal se selecciona por su capacidad de quelar metales contaminantes que interfieren y compiten con la quelación del metal radiactivo, mientras que en su mayoría no es capaz de quelar el metal radiactivo en dichas condiciones de la reacción de etiquetado al contrario que el agente de direccionamiento funcionalizado con quelato;

- un metal radiactivo; y

- opcionalmente, un tampón

Por tanto, la invención proporciona los siguientes aspectos:

Aspecto 1. Uso de un inhibidor de metal para mejorar los rendimientos de radioetiquetado y la fiabilidad de síntesis de radiomarcador basado en metal radiactivo, en el que el radioetiquetado se realiza con:

- un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, capaz de quelar el metal radiactivo en condiciones de radioetiquetado, en el que se selecciona el grupo funcional quelato del agente de direccionamiento del grupo que comprende: DOTA, DOTAGA, TRITA, DO3A-Nprop, DTPA, tetra-tBu-DTPA, p-SCN-Bz-DTPA, MX-DTPA, CHX-DTPA, NOTA, TACN, TACN-TM, H3NOKA, NODASA, NODAGA, NOTP, NOTPME, PrP9, TRAP, - NOPO, TETA, HBED, DFO, EDTA, 6SS, B6SS, PLED, TAME, YM103, NTP(PRHP)₃, H₂dedpa, H₂dp-bb-NCS, H₂dp-N-NCS; (4,6-MeO₂sal)₂-BAPEN y citrato;

- un inhibidor de metal seleccionado del grupo que comprende: monosacáridos, disacáridos y beta-ciclodextrina, que es un agente coquelante, capaz de inactivar metales distintos del metal radiactivo sin interferir en la quelación entre el metal radiactivo y dicho agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, en las condiciones de la reacción de etiquetado;

- un metal radiactivo; y, opcionalmente,

- un tampón de acetato que permite mantener el pH en el intervalo de 3-8,

en el que dicho agente de direccionamiento es un péptido que consiste esencialmente en de 2 a 20 aminoácidos, y

en el que dicho inhibidor de metal y agente de direccionamiento funcionalizado con quelato no están enlazados químicamente.

Aspecto 2. El uso según el aspecto 1, en el que dicho inhibidor de metal está presente en cantidades micromolares, preferiblemente en cantidades nanomolares.

5 Aspecto 3. El uso según el aspecto 1 o 2, en el que el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende: cobre-64, galio-68, galio-67, galio-66, lutecio-177, itrio-86, itrio-90, indio-114, indio-111, escandio-47, escandio-44, escandio-43, circonio-89, bismuto-213, bismuto-212, actinio-225, plomo-212, renio-188, renio-186 y rubidio-82.

10 Aspecto 4. El uso según uno cualquiera de los aspectos 1 a 3, en el que el metal radiactivo es un metal enlazado a una especie radiactiva.

Aspecto 5. El uso según uno cualquiera de los aspectos 1 a 3, en el que el metal radiactivo es un fluoruro de metal a base de flúor-18.

15 Aspecto 6. El uso según uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, en el que dicho inhibidor de metal se selecciona del grupo que comprende: glucosa, fructosa y D-manosa. También se da a conocer el uso según uno cualquiera de los aspectos 1 a 6, en el que dicho inhibidor de metal y dicho agente funcionalizado están enlazados químicamente, tal como a través de un ligador que es inestable en las condiciones de radioetiquetado.

20 Aspecto 7. El uso según uno cualquiera de los aspectos 1 a 6, en el que dicho radioetiquetado se lleva a cabo a una temperatura cercana o igual a la temperatura ambiente.

Aspecto 8. Un método para radioetiquetar un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato con un radionúclido de metal, que comprende las etapas de:

25 a) proporcionar un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, capaz de quelar el metal radiactivo en las condiciones de radioetiquetado, en el que el grupo funcional quelato del agente de direccionamiento se selecciona del grupo que comprende: DOTA, DOTAGA, TRITA, DO3A-Nprop, DTPA, tetra-tBu-DTPA, p-SCN-Bz-DTPA, MX-DTPA, CHX-DTPA, NOTA, TACN, TACN-TM, H3NOKA, NODASA, NODAGA, NOTP, NOTPME, PrP9, TRAP, NOPO, TETA, HBED, DFO, EDTA, 6SS, B6SS, PLED, TAME, YM103, NTP(PRHP)₃, H₂dedpa, H₂dp-bb-NCS, H₂dp-N-NCS, (4,6-MeO₂sal)₂-BAPEN y citrato;

30

b) añadir un inhibidor de metal a dicho agente de direccionamiento de a), siendo dicho inhibidor de metal un agente coquelante seleccionado del grupo que comprende: monosacáridos, disacáridos, y beta-ciclodextrina y azúcares sulfatados, capaces de inactivar metales distintos del metal radiactivo sin interferir en la quelación entre el metal radiactivo y dicho agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, en las condiciones de la reacción de etiquetado; y

35

c) añadir un metal radiactivo a la mezcla de a) y b),

40 en un tampón de acetato que permite mantener el pH en el intervalo de 3-8,

en el que dicho agente de direccionamiento es un péptido que consiste esencialmente en de 2 a 20 aminoácidos, y

45 en el que dicho inhibidor de metal y agente de direccionamiento funcionalizado con quelato no están enlazados químicamente.

Aspecto 9. El método según el aspecto 8, en el que dicho inhibidor de metal está presente en cantidades micromolares, preferiblemente en cantidades nanomolares.

50 Aspecto 10. El método según uno cualquiera de los aspectos 8 a 9, en el que la reacción de radioetiquetado se lleva a cabo a una temperatura inferior a 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente (por ejemplo, entre 20 y 30°C).

Aspecto 11. El método según uno cualquiera de los aspectos 8 a 10, en el que el radioetiquetado se realiza a un pH comprendido entre 3 y 8, preferiblemente entre 3,5 y 7,5, más preferiblemente entre 3,5 y 7.

55 Aspecto 12. El método según uno cualquiera de los aspectos 8 a 11, en el que el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende: cobre-64, galio-68, galio-67, galio-66, lutecio-177, itrio-86, itrio-90, indio-114, indio-111, escandio-47, escandio-44, escandio-43, circonio-89, bismuto-213, bismuto-212, actinio-225, plomo-212, renio-188, renio-186 y rubidio-82; o en el que el metal radiactivo no es galio-68.

60

Aspecto 13. El método según uno cualquiera de los aspectos 8 a 12, en el que el metal radiactivo es un metal enlazado con una especie radiactiva.

65 Aspecto 14. El método según uno cualquiera de los aspectos 8 a 13, en el que el metal radiactivo es un fluoruro de metal a base de flúor-18.

Aspecto 15. El método según uno cualquiera de los aspectos 8 a 14, en el que dicho inhibidor de metal se selecciona del grupo que comprende: glucosa, fructosa y D-manosa. También se dan a conocer métodos según uno cualquiera de los aspectos 8 a 15, en los que dicho inhibidor de metal y dicho agente funcionalizado están enlazados químicamente, tal como a través de un ligador que es inestable en las condiciones de radioetiquetado. También se da a conocer un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato radioetiquetado obtenido mediante el método según uno cualquiera de los aspectos 8 a 15.

Aspecto 16. Un kit de radioetiquetado que comprende:

- un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, capaz de quelar el metal radiactivo en las condiciones de radioetiquetado, en el que el grupo funcional quelato del agente de direccionamiento se selecciona del grupo que comprende: DOTA, DOTAGA, TRITA, DO3A-Nprop, DTPA, tetra-tBu-DTPA, p-SCN-Bz-DTPA, MX-DTPA, CHX-DTPA, NOTA, TACN, TACN-TM, H3NOKA, NODASA, NODAGA, NOTP, NOTPME, PrP9, TRAP, NOPO, TETA, HBED, DFO, EDTA, 6SS, B6SS, PLED, TAME, YM103, NTP(PRHP)₃, H₂dp-bb-NCS, H₂dp-N-NCS, (4,6-MeO₂sal)₂-BAPEN, y citrato;

- un inhibidor de metal, que es un agente coquelante seleccionado del grupo que comprende: monosacáridos, disacáridos y beta-ciclodextrina, capaces de inactivar metales distintos del metal radiactivo sin interferir en la quelación entre el metal radiactivo y dicho agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, en las condiciones de la reacción de etiquetado;

- un metal radiactivo; y

- un tampón de acetato que permite mantener el pH en el intervalo de 3-8,

en el que dicho agente de direccionamiento es un péptido que consiste esencialmente en de 2 a 20 aminoácidos, y

en el que dicho inhibidor de metal y agente de direccionamiento funcionalizado con quelato no están enlazados químicamente.

Aspecto 17. El kit según el aspecto 16, en el que dicho inhibidor de metal está presente en cantidades micromolares, preferiblemente en cantidades nanomolares.

Aspecto 18. El kit según el aspecto 16 o 17, en el que el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende: cobre-64, galio-68, galio-67, galio-66, lutecio-177, itrio-86, itrio-90, indio-114, indio-111, escandio-47, escandio-44, escandio-43, circonio-89, bismuto-213, bismuto-212, actinio-225, plomo-212, renio-188, renio-186 y rubidio-82.

Aspecto 19. El kit según uno cualquiera de los aspectos 16 a 18, en el que el metal radiactivo es un metal enlazado con una especie radiactiva.

Aspecto 20. El kit según uno cualquiera de los aspectos 16 a 19, en el que el metal radiactivo es un fluoruro de metal a base de flúor-18.

Aspecto 21. El kit según uno cualquiera de los aspectos 16 a 20, en el que dicho inhibidor de metal se selecciona del grupo que comprende: glucosa, fructosa y D-manosa. También se dan a conocer kits según uno cualquiera de los aspectos 16 a 21, en los que dicho inhibidor de metal y dicho agente funcionalizado están enlazados químicamente, tal como a través de un ligador que es inestable en las condiciones de radioetiquetado.

Aspecto 22. El kit según uno cualquiera de los aspectos 16 a 21, en el que dicho agente de direccionamiento funcionalizado con quelato e inhibidor de metal están liofilizados.

Descripción detallada

Tal como se usan en el presente documento, las formas singulares "uno", "una" y "el/la" incluyen referencias tanto singulares como plurales, a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo. Los términos "que comprende", "comprende" y "compuesto por", tal como se usan en el presente documento, son sinónimos de "que incluye", "incluye" o "que contiene", "contiene", y son inclusivos o abiertos y no excluyen miembros, elementos o etapas de método adicionales no mencionados. Los términos también abarcan "que consistente en" y "que consistente esencialmente en".

La mención de intervalos numéricos por extremos incluye todos los números y fracciones comprendidos dentro de los respectivos intervalos, así como los extremos mencionados.

El término "aproximadamente" tal como se usa en el presente documento cuando hace referencia a un valor medible tal como un parámetro, una cantidad, una duración temporal, y similares, tiene por objeto abarcar variaciones de y desde el valor especificado, en particular, variaciones de +/-10 % o menos, preferiblemente +/-5 % o menos, más

preferiblemente +/-1 % o menos, y aún más preferiblemente +/-0,1 % o menos de y desde el valor especificado, en la medida en la que tales variaciones sean apropiadas para realizar la presente divulgación. Debe entenderse que el propio valor al que se refiere el modificador "aproximadamente" también se da a conocer específica y preferiblemente.

5 Mientras que el término "uno o más", tal como uno o más miembros de un grupo de miembros, está claro *per se*, por medio de la ejemplificación adicional, el término abarca, entre otras cosas, una referencia a uno cualquiera de dichos miembros, o a dos o más cualesquiera de dichos miembros, tal como, por ejemplo, cualquiera ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 , ≥ 6 o ≥ 7 , etc. de dichos miembros, y hasta todos de dichos miembros.

10 A menos que se especifique de otro modo, todos los términos usados en el presente documento, incluyendo los términos técnicos y científicos, tienen el significado comúnmente entendido por un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Por medio de una orientación adicional, pueden incluirse definiciones de términos para apreciar mejor la enseñanza de la presente divulgación.

15 En los siguientes fragmentos se definen con más detalle diferentes aspectos o realizaciones de la divulgación. Cada aspecto o realización así definido puede combinarse con cada uno de los otros aspectos o realizaciones a menos que se indique de otro modo. En particular, cualquier característica indicada como que es preferida o ventajosa en una realización puede combinarse con cualquier otra realización o realizaciones indicadas como que son preferidas o ventajosas.

20 La presente divulgación supera uno o más de los problemas identificados y observados en el estado de la técnica y permite el radioetiquetado directo de un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato con metal radiactivo.

25 La presente divulgación se relaciona con el uso de un inhibidor de metal para mejorar los rendimientos de radioetiquetado y la fiabilidad de síntesis de radiomarcador basado en metal radiactivo, realizándose el radioetiquetado con:

30 - un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, capaz de quelar el metal radiactivo en las condiciones de radioetiquetado;

- un inhibidor de metal, que es un agente coquelante, capaz de inactivar metales distintos del metal radiactivo sin interferir en la quelación entre el metal radiactivo y dicho agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, en las condiciones de la reacción de etiquetado. En otras palabras, dicho inhibidor de metal se selecciona por su capacidad de quelar metales contaminantes que interfieren y compiten con la quelación del metal radiactivo, mientras que en su mayoría no es capaz de quelar el metal radiactivo en dichas condiciones de la reacción de etiquetado al contrario que el agente de direccionamiento funcionalizado con quelato;

35 - un metal radiactivo; y

40 - opcionalmente, un tampón.

Además, se encontró que puede usarse un inhibidor de metal en el método de radioetiquetado para neutralizar, al menos parcialmente, la interferencia de especies y permitir que el metal radiactivo reaccione con el agente de direccionamiento funcionalizado con quelato. Estos inhibidores de metal pueden retirar temporal o permanentemente metales que compiten con metal radiactivo para la reacción con el agente de direccionamiento funcionalizado con quelato. Dicho inhibidor de metal es, por tanto, incapaz de quelar el metal radiactivo en dichas condiciones de la reacción de etiquetado, pero somete a quelación a otros metales que interfieren en la quelación del metal radiactivo por el agente de direccionamiento funcionalizado con quelato. La presencia de inhibidores de metal durante la reacción de radioetiquetado proporciona una alternativa ventajosa a los enfoques actuales para el manejo de la presencia de impurezas metálicas tales como el aumento de la cantidad de agente de direccionamiento funcionalizado con quelato o el pretratamiento del eluido del generador, estas etapas de purificación adicionales consumen tiempo (y radiactividad).

55 Los aspectos descritos en el presente documento permiten ventajosamente obtener un rendimiento de quelación adecuado, particularmente superior al 90 %, y por tanto una pureza radioquímica suficiente sin ninguna purificación preliminar o final adicional.

60 La presencia de un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, opcionalmente un tampón y un inhibidor de metal en el medio de etiquetado permite de manera ventajosa transferir directamente el metal radiactivo al agente de direccionamiento y realizar la reacción de radioetiquetado sin necesidad de ninguna operación o purificación previa o posterior.

65 Además, todos los componentes del kit descritos en el presente documento pueden liofilizarse por completo o congelarse, lo que garantiza una vida útil más larga.

Por tanto, las principales ventajas tal como se dan a conocer en el presente documento que diferencian del estado de

la técnica son:

- la posibilidad de radioetiquetado sin necesidad de un sintetizador automatizado;

5 - la posibilidad de un radioetiquetado sin necesidad de calentamiento;

- la presencia de un inhibidor de metal que permite ventajosamente usar agente de direccionamiento menos funcionalizado con quelato y permitir la implementación de síntesis radiofarmacéutica más asequible; y

10 - la presencia de un inhibidor de metal que permite ventajosamente mejorar los rendimientos de radioetiquetado.

Los inhibidores de metal para su uso en la presente invención se seleccionan del grupo que comprende: monosacáridos, disacáridos y beta-ciclodextrina.

15 Los inhibidores de metal dados a conocer en el presente documento se seleccionan por su capacidad de bloquear los metales competidores en la reacción de radioetiquetado sin inhibir los iones de metal radiactivos en su reacción de quelación con el agente de direccionamiento funcionalizado con quelato. De hecho, estos inhibidores de metal no deben interferir de manera negativa en la reacción de radioetiquetado principal ni conducir a la formación de especies radioetiquetadas secundarias. En otras palabras, los inhibidores de metal deben tener una capacidad limitada o nula para complejar metal radiactivo en las condiciones usadas para la reacción de radioetiquetado. Limitado significa al menos 100 veces menor que el agente quelante usado para el radioetiquetado del agente de direccionamiento funcionalizado con quelato.

25 Es interesante señalar que la función de los inhibidores de metal tal como se denomina en el presente documento es la opuesta a la función de los agentes secuestrantes usados en la técnica anterior. De hecho, según métodos conocidos, al final de la reacción de etiquetado, puede añadirse un agente secuestrante que tiene una afinidad particular, por ejemplo el galio radiactivo, para quelar la parte no reaccionada del isótopo, mientras que, según la presente divulgación, al comienzo de la reacción se añade un agente capaz de reducir la competencia de impurezas metálicas distintas del metal radiactivo.

30 Tal como se da a conocer en el presente documento, un "inhibidor de metal" se refiere a cualquier molécula capaz de interactuar con, o metales competidores, o la fracción quelante del agente de direccionamiento funcionalizado con quelato o con metal radiactivo directamente, para inhibir total o parcialmente la quelación de dichos metales del agente de direccionamiento funcionalizado con quelato competidores y/o promover la quelación del metal radiactivo mediante dicho agente de direccionamiento.

35 Ejemplos de inhibidores de metal dados a conocer en el presente documento son azúcares que pueden ser monosacáridos o derivados de monosacáridos tales como tetracetosa, pentacetosa, hexacetosa, tetrosa, pentosa, hexosa, D-manosa, D-fructosa y derivados; y/o disacáridos y sus derivados, tales como maltosa y sus derivados; y/o polisacáridos y sus derivados tales como dextrinas, ciclodextrinas, azúcares sulfatados, celulosa y derivados de los mismos.

45 Preferiblemente, el inhibidor de metal está presente en el kit tal como se describe en el presente documento en cantidades micromolares, preferiblemente en cantidades nanomolares, preferiblemente en una cantidad inferior a 500 nanomolares, aún más preferiblemente en una cantidad inferior a 100 nanomoles.

50 También se da a conocer la situación en la que el agente inhibitorio de metal se une químicamente al agente de direccionamiento funcionalizado con quelato. Este enlace químico puede o no ser un enlace lábil en las condiciones de radioetiquetado con el agente de direccionamiento funcionalizado con quelato de manera similar a la que en las condiciones de radioetiquetado se forma y libera *in situ* el inhibidor de metal.

55 Tal como se usa en el presente documento, un "agente de direccionamiento funcionalizado con quelato" se refiere a un agente de direccionamiento capaz de etiquetarse con un radioisótopo tal como, por ejemplo, metal radiactivo, por medio de un agente de quelación al que este agente de direccionamiento está unido.

60 Ejemplos de agentes de quelación para la funcionalización de un agente de direccionamiento que va a radioetiquetarse con metales radiactivos son aquellos que forman complejos estables al menos durante un tiempo suficiente para las investigaciones de diagnóstico usando agentes de direccionamiento de radioetiquetado, e incluyen aminas alifáticas, lineales o macrocíclicas tales como aminas macrocíclicas con aminas terciarias. Ejemplos específicos incluyen: DOTA, DOTAGA, TRITA, DO3A-Nprop, DTPA, tetra-tBu-DTPA, p-SCN-Bz-DTPA, MX-DTPA, CHX-DTPA, NOTA, TACN, TACN-TM, H3NOKA, NODASA, NODAGA, NOTP, NOTPME, PrP9, TRAP, NOPO, TETA, HBED, DFO, EDTA, 6SS, B6SS, PLED, TAME, YM103, NTP(PRHP)₃, H₂dedpa, H₂dp-bb-NCS, H₂dp-N-NCS, (4,6-MeO₂sal)₂-BAPEN y citrato.

65 El agente de direccionamiento que está funcionalizado con quelato para su uso en la presente invención es un péptido que consiste esencialmente en de 2 a 20 aminoácidos. Un agente de direccionamiento tal como se da a conocer en el presente documento puede ser un péptido, un polipéptido, una proteína, una vitamina, un sacárido, por ejemplo, un

monosacárido o un polisacárido, un anticuerpo, ácido nucleico, un aptámero, un oligonucleótido antisentido o una molécula orgánica.

5 El agente de direccionamiento funcionalizado con quelato tal como se describe en el presente documento preferiblemente tiene capacidad de direccionamiento biológico. Ejemplos de agentes de direccionamiento adecuados incluyen moléculas que se dirigen a receptores VEGF, análogos de bombesina o moléculas de direccionamiento de receptores de GRP, moléculas de direccionamiento de receptores de somatostatina, péptidos RGD o moléculas de direccionamiento de $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ y $\alpha\text{v}\beta\text{5}$, anexina V o moléculas de direccionamiento del proceso apoptótico, moléculas de direccionamiento de receptores de estrógeno, biomoléculas de direccionamiento de la placa. Más generalmente, una
10 lista de moléculas de direccionamiento, orgánicas o no, funcionalizadas por un quelante puede encontrarse en la revista de Velikyan *et al.*, *Theranostic* 2014, Vol. 4, Número 1 "Prospective of ^{68}Ga -Radiopharmaceutical Development".

15 El término "metal radiactivo" tal como se usa en el presente documento para el etiquetado radiactivo del/de los agente(s) de direccionamiento funcionalizado(s) abarca todos los iones de metal radiactivos adecuados para su uso en obtención de imágenes médicas o terapia con radionúclidos. Los metales radiactivos son radioisótopos o radionúclidos normalmente, tales como: cobre-64, galio-68, galio-67, galio-66, lutecio-177, itrio-86, itrio-90, indio-114, indio-111, escandio-47, escandio-44, escandio-43, circonio-89, bismuto-213, bismuto-212, actinio-225, plomo-212, renio-188, renio-186, rubidio-82 y similares. Muchos de estos radionúclidos se emiten a partir de subproductos del
20 reactor nuclear, ciclotrón o de su generador de radionúclidos específico. En una realización, el metal radiactivo no es galio-68.

25 El término "metal radiactivo" tal como se usa en el presente documento para el etiquetado radiactivo del/de los agente(s) de direccionamiento funcionalizado(s) también abarca metal enlazado a una especie radiactiva como, por ejemplo, fluoruros metálicos basados en flúor-18.

Tras la adición de la disolución de metal radiactivo al inhibidor de metal y al agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, que contiene opcionalmente un tampón, la disolución obtenida se deja a la reacción de radioetiquetado durante un corto período de tiempo, en particular, entre aproximadamente 2 minutos y aproximadamente 60 minutos, preferiblemente de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 30 minutos, por ejemplo, durante aproximadamente 15 minutos.
30

También se da a conocer un agente de direccionamiento de radioetiquetado con metal radiactivo, obtenido por un método tal como se describe en el presente documento.
35

Ejemplos

Ejemplo 1: Generador E & Z Ga-68/péptido NODAGA sin inhibidor de metal:

40 *Etiquetado de un péptido con un eluido de ^{68}Ga de 5 ml de HCl 0,1 M*

Se eluyó una solución de 1850 MBGa-68 de 6 (Eckert & Ziegler) con 5 ml de HCl 0,1 M (grado ultrapuro) directamente en un matraz que contiene 150 mg de acetato de sodio (grado ultrapuro) liofilizado, 240 μl de HCl 3M (grado ultrapuro), 760 μl de Milli-Q y 50 μg de NODAGG A-NOC liofilizado. Se dejó el matraz durante 10 minutos a temperatura ambiente.
45 Se obtuvo el producto con una pureza radioquímica del 64 % según análisis de TLC del medio de reacción.

De manera similar a lo que se hizo en el ejemplo 1, se sometieron a prueba diferentes combinaciones y se resumieron en la siguiente tabla:

ES 2 856 030 T3

N.º	Metal radiactivo	Uso de agente quelante en el agente de direccionamiento funcionalizado con quelato	Inhibidor de metal	Condiciones de etiquetado	Rendimiento de radioetiquetado frente a rendimiento de radioetiquetado sin inhibidor
1	Cu-64	25 µg de DOTA	Glucosa	10 minutos, 65°C	82 % frente a 51 %
2	Ga-68	25 µg de NODAGA	Fructosa	10 min, T.A.	97 % frente a 61 %
3	Ga68	25 µg de NOTA	Beta-ciclodextrina	10 minutos, TA	83 % frente a 51 %
4	Sc-47	85 µg de DOTA	Beta-ciclodextrina	30 minutos, 60°C	85 % frente a 64 %
5	Zr-89	DFO	Beta-ciclodextrina	30 minutos, TA	91 % frente a 77 %
6	Lu-177	100 µg de DOTA	Fructosa	30 minutos, 65°C	94 % frente a 77 %
7	In-111	100 µg de DOTA	Fructosa	30 minutos, 65°C	85 % frente a 39 %
9	Lu-177	85 µg de NODAGA	Beta-ciclodextrina	30 minutos, 40°C	95 % frente a 55 %
9	Lu-177	100 µg de DOTA	Beta-ciclodextrina	30 minutos, 40°C	87 % frente a 51 %
10	Ga-68	25 µg de NODAGA	D-manosa	10 minutos, TA	97 % frente a 76 %
11	Ga-68	100 µg de DOTA	D-manosa	30 minutos, TA	80 % frente a 15 %
12	Ga-68	25 µg de NODAGA	Fucoidano	10 minutos, TA	93 % frente a 76 %

Dicho agente de direccionamiento e inhibidor de metal estuvieron presentes en un tampón que consistía en fosfato, nitrato, HEPES, acetato, TRIS, ascorbato o citrato, o una mezcla de los mismos.

5

REIVINDICACIONES

1. Uso de un inhibidor de metal para mejorar rendimientos de radioetiquetado y fiabilidad de síntesis de radiomarcador basado en metal radiactivo, en el que el radioetiquetado se realiza con:
- 5
- un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, capaz de quelar el metal radiactivo en las condiciones de radioetiquetado, en el que el grupo funcional quelato del agente de direccionamiento se selecciona del grupo que comprende: DOTA, DOTAGA, TRITA, DO3A-Nprop, DTPA, tetra-tBu-DTPA, p-SCN-Bz-DTPA, MX-DTPA, CHX-DTPA, NOTA, TACN, TACN-TM, H3NOKA, NODASA, NODAGA, NOTP, NOTPME, PrP9, TRAP, -NOPO, TETA, HBED, DFO, EDTA, 6SS, B6SS, PLED, TAME, YM103, NTP(PRHP)₃, H₂dedpa, H₂dp-bb-NCS, H₂dp-N-NCS; (4,6-MeO₂sal)₂-BAPEN y citrato;
 - un inhibidor de metal seleccionado del grupo que comprende: monosacáridos, disacáridos y beta-ciclodextrina, que es un agente coquelante, capaz de inactivar metales distintos del metal radiactivo sin interferir en la quelación entre el metal radiactivo y dicho agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, en las condiciones de la reacción de etiquetado;
 - un metal radiactivo; y
 - un tampón de acetato que permite mantener el pH en el intervalo de 3-8,
- 15
- en el que dicho agente de direccionamiento es un péptido que consiste esencialmente en de 2 a 20 aminoácidos, y
- 25
- en el que dicho inhibidor de metal y agente de direccionamiento funcionalizado con quelato no están enlazados químicamente.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho inhibidor de metal está presente en cantidades micromolares, preferiblemente en cantidades nanomolares.
- 30
3. Uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende: cobre-64, galio-68, galio-67, galio-66, lutecio-177, itrio-86, itrio-90, indio-114, indio-111, escandio-47, escandio-44, escandio-43, circonio-89, bismuto-213, bismuto-212, actinio-225, plomo-212, renio-188, renio-186, y rubidio-82.
- 35
4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el metal radiactivo es un metal enlazado con una especie radiactiva, preferiblemente en el que el metal radiactivo es un fluoruro de metal a base de flúor-18.
- 40
5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho inhibidor de metal se selecciona del grupo que comprende: glucosa, fructosa y D-manosa.
6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho radioetiquetado se lleva a cabo a una temperatura cercana o igual a temperatura ambiente.
- 45
7. Método para radioetiquetar un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato con un radionúclido de metal, que comprende las etapas de:
- 50
- a) proporcionar un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, capaz de quelar el metal radiactivo en las condiciones de radioetiquetado, en el que el grupo funcional quelato del agente de direccionamiento se selecciona del grupo que comprende: DOTA, DOTAGA, TRITA, DO3A-Nprop, DTPA, tetra-tBu-DTPA, p-SCN-Bz-DTPA, MX-DTPA, CHX-DTPA, NOTA, TACN, TACN-TM, H3NOKA, NODASA, NODAGA, NOTP, NOTPME, PrP9, TRAP, NOPO, TETA, HBED, DFO, EDTA, 6SS, B6SS, PLED, TAME, YM103, NTP(PRHP)₃, H₂dedpa, H₂dp-bb-NCS, H₂dp-N-NCS, (4,6-MeO₂sal)₂-BAPEN y citrato;
- 55
- b) añadir un inhibidor de metal a dicho agente de direccionamiento de a), siendo dicho inhibidor de metal un agente coquelante seleccionado del grupo que comprende: monosacáridos, disacáridos y beta-ciclodextrina, capaces de inactivar metales distintos del metal radiactivo sin interferir en la quelación entre el metal radiactivo y dicho agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, en las condiciones de la reacción de etiquetado; y
- 60
- c) añadir un metal radiactivo a la mezcla de a) y b),
- 65
- en un tampón de acetato que permite mantener el pH en el intervalo de 3-8,
- en el que dicho agente de direccionamiento es un péptido que consiste esencialmente en de 2 a 20

aminoácidos, y

en el que dicho inhibidor de metal y agente de direccionamiento funcionalizado con quelato no están enlazados químicamente.

- 5
8. Método según la reivindicación 7, en el que dicho inhibidor de metal está presente en cantidades micromolares, preferiblemente en cantidades nanomolares.
- 10
9. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, en el que la reacción de radioetiquetado se lleva a cabo a una temperatura inferior a 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente (por ejemplo, de entre 20 y 30°C).
- 15
10. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el radioetiquetado se realiza a un pH comprendido entre 3 y 8, preferiblemente entre 3,5 y 7,5, más preferiblemente entre 3,5 y 7.
- 20
11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende: cobre-64, galio-68, galio-67, galio-66, lutecio-177, itrio-86, itrio-90, indio-114, indio-111, escandio-47, escandio-44, escandio-43, circonio-89, bismuto-213, bismuto-212, actinio-225, plomo-212, renio-188, renio-186, y rubidio-82.
- 25
12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que el metal radiactivo es un metal enlazado con una especie radiactiva, preferiblemente en el que el metal radiactivo es un fluoruro de metal a base de flúor-18.
- 30
13. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que dicho inhibidor de metal se selecciona del grupo que comprende: glucosa, fructosa y D-manosa.
- 35
14. Kit de radioetiquetado que comprende:
- un agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, capaz de quelar el metal radiactivo en las condiciones de radioetiquetado, en el que el grupo funcional quelato del agente de direccionamiento se selecciona del grupo que comprende: DOTA, DOTAGA, TRITA, DO3A-Nprop, DTPA, tetra-tBu-DTPA, p-SCN-Bz-DTPA, MX-DTPA, CHX-DTPA, NOTA, TACN, TACN-TM, H3NOKA, NODASA, NODAGA, NOTP, NOTPME, PrP9, TRAP, NOPO, TETA, HBED, DFO, EDTA, 6SS, B6SS, PLED, TAME, YM103, NTP(PRHP)₃, 2-H₂dedpa, H₂dp-bb-NCS, H₂dp-N-NCS, (4,6-MeO₂sal)₂-BAPEN, y citrato;
 - un inhibidor de metal, que es un agente coquelante seleccionado del grupo que comprende: monosacáridos, disacáridos y beta-ciclodextrina, capaces de inactivar metales distintos del metal radiactivo sin interferir en la quelación entre el metal radiactivo y dicho agente de direccionamiento funcionalizado con quelato, en las condiciones de la reacción de etiquetado;
 - un metal radiactivo; y
 - un tampón de acetato que permite mantener el pH en el intervalo de 3-8,
- 45
- en el que dicho agente de direccionamiento es un péptido que consiste esencialmente en de 2 a 20 aminoácidos, y
- 50
- en el que dicho inhibidor de metal y agente de direccionamiento funcionalizado con quelato no están enlazados químicamente.
- 55
15. Kit según la reivindicación 14, en el que dicho inhibidor de metal está presente en cantidades micromolares, preferiblemente en cantidades nanomolares.
- 60
16. Kit según la reivindicación 14 o 15, en el que el metal radiactivo se selecciona del grupo que comprende: cobre-64, galio-68, galio-67, galio-66, lutecio-177, itrio-86, itrio-90, indio-114, indio-111, escandio-47, escandio-44, escandio-43, circonio-89, bismuto-213, bismuto-212, actinio-225, plomo-212, renio-188, renio-186, y rubidio-82.
- 65
17. Kit según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que el metal radiactivo es un metal enlazado con una especie radiactiva, preferiblemente en el que el metal radiactivo es un fluoruro de metal a base de flúor-18.
18. Kit según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en el que dicho inhibidor de metal se selecciona del grupo que comprende: glucosa, fructosa y D-manosa.

19. Kit según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en el que dicho agente de direccionamiento funcionalizado con quelato e inhibidor de metal están liofilizados.