

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 662**

51 Int. Cl.:  
**G21G 4/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08075710 .7**  
96 Fecha de presentación: **18.08.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2157583**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **GENERADOR DE ESTRONCIO-82/RUBIDIO-82, MÉTODO PARA PRODUCIR UN AGENTE DE DIAGNÓSTICO QUE COMPRENDE RUBIDIO-82, DICHO AGENTE DE DIAGNÓSTICO Y SU USO EN MEDICINA.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.11.2011**

73 Titular/es:  
**STICHTING JEROEN BOSCH ZIEKENHUIS  
TOLBRUGSTRAAT 11  
5211 RW 'S-HERTOGENBOSCH, NL**

72 Inventor/es:  
**Claessens, Roland Anthonius Maria Johannes**

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 368 662 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

Generador de estroncio-82/rubidio-82, método para producir un agente de diagnóstico que comprende rubidio-82, dicho agente de diagnóstico y su uso en medicina

5 La presente invención se refiere a un generador de estroncio-82/rubidio-82, a un método para producir un agente de diagnóstico que comprende estroncio-82/rubidio-82 que usa un generador de estroncio-82/rubidio-82 de este tipo, al agente de diagnóstico obtenible con ello, y al uso de este agente de diagnóstico en medicina.

10 En medicina nuclear, se aplican técnicas de diagnóstico convencionales para la formación de imágenes en enfermedades de las arterias coronarias y para la determinación de la gravedad del trastorno. Los agentes de diagnóstico usados para la determinación de perfusión miocárdica comprenden talio-201 o tecnecio-99m. Estos agentes de diagnóstico tienen un uso limitado debido a la aparición de artefactos de atenuación y no permiten una estimación precisa de la extensión y gravedad del trastorno de la arteria coronaria.

15 El rubidio es una mejor elección como un análogo del potasio. El rubidio-82 es adecuado en la tomografía de emisión positrónica, porque el rubidio-82 es un emisor de positrones que da imágenes de mayor calidad que la formación de imágenes con cámara gamma convencional. Además, Rubidio-82 es un radionucleido con una semi-vida ultra-corta ( $t_{1/2} = 75$  s). Esta semi-vida ultra-corta permite altas dosis a cortos tiempos de formación de imágenes pero insta a la producción de rubidio-82 cerca del paciente.

20 Actualmente, un generador de estroncio-82/rubidio-82 comprende un conjunto de columna de generador que comprende adaptadores con tuercas y abrazaderas de refuerzo, una columna y dos microfiltros. La columna de generador es de aproximadamente 2,6 cm de longitud, 6 mm de diámetro interno y 0,5 mm de espesor de pared. Todos los componentes se fabrican de acero inoxidable tipo 316. El intercambiador catiónico puede ser un óxido de estaño  $\alpha$ -hidratado cargado con aproximadamente 50 mCi de estroncio-82. El medio líquido en el intercambiador catiónico cargado con el estroncio-82 es cloruro sódico fisiológico 0,9%. El cloruro de sodio 0,9%, estéril y exento de pirógenos, se usa también como medio de elución. Antes y después de usar este conocido generador de estroncio-82/rubidio-82, el generador es lavado abundantemente con un medio de esterilización en la forma de una solución de hipoclorito.

25 Este conocido generador de estroncio-82/rubidio-82 puede usarse desde varios días hasta varias semanas. Este conocido generador no es suficientemente estable para usar durante un prolongado período de tiempo. Tal estabilidad se determina mediante una denominada ruptura de estroncio-82 durante la elución. En particular, una ruptura de estroncio-82 después de recargar el intercambiador catiónico para una producción continuada del agente de diagnóstico de rubidio-82.

30 La investigación adicional reveló que al usar como un medio de elución, para rubidio-82, un tampón fisiológico que tiene un pH de 6-8,5, la estabilidad del generador de estroncio-82/rubidio-82 puede mejorarse de forma sustancial. Una sustitución del medio de elución de cloruro de sodio fisiológico 0,9% por un tampón fisiológico que tenga un pH de 6-8,5 como tal no es recomendable en relación con el uso diario del generador. En particular, después de usar un medio de esterilización en forma de solución de hipoclorito resultó que se formaba un material gelatinoso que ponía en peligro la funcionalidad del generador de estroncio-82/rubidio-82 debido, en particular, a que los filtros de la columna se atascaban y, finalmente, se bloqueaban.

35 La presente invención se basa en la idea de que un generador de estroncio-82/rubidio-82 que tiene partes que llegan a entrar en contacto con el medio líquido, cuya parte se ha fabricado de un material exento de hierro y, preferiblemente, exento de metales, tal que no se forma el atascamiento de material gelatinoso y el generador tiene la estabilidad mejorada deseada y puede ser recargado con estroncio-82 varias veces sin ninguna ruptura significativa de estroncio-82. Al mismo tiempo, se mantienen un comportamiento y estabilidad óptimos. El uso continuado de generador de estroncio-82/rubidio-82 y la opción de recargar sin una significativa ruptura del estroncio-82 da como resultado un prolongado período de tiempo de funcionamiento antes de que el generador tenga que ser reciclado y el intercambiador catiónico renovado y, posteriormente, cargado de nuevo con estroncio-82. Esto da como resultado una amplia reducción de los costes.

40 Por ejemplo, un generador de acuerdo con la invención puede usarse durante un prolongado período de tiempo tal como 2-6 meses a una estabilidad sustancialmente constante.

45 En consecuencia, la presente invención proporciona un generador de estroncio-82/rubidio-82, que comprende una columna rellena con un intercambiador catiónico cargado con estroncio-82, y con una entrada y una salida, y un medio líquido en el que partes de la columna, la entrada y la salida, que llegan a estar en contacto con el medio líquido están exentas de hierro, preferiblemente, exentas de metales.

50 Este generador de estroncio-82/rubidio-82 de acuerdo con la invención es adecuado para la elución con un tampón fisiológico que tiene un pH de 6-8,5, y para la esterilización usando una solución de hipoclorito, sin la aparición de un atascamiento que deteriore y que, finalmente, bloquee el generador debido a la formación de material gelatinoso. Sin estar limitado por ninguna teoría, puede ser que el material gelatinoso formado comprenda una sal de hierro insoluble en agua. El hierro probable se origina de las partes metálicas del generador y de los contraiones como

fosfato, que se originan en el medio de elución que es un tampón fisiológico, por ejemplo una solución salina de tampón fosfato que tiene un pH de 7,2-7,4.

Es posible que el generador de estroncio-82/rubidio-82 durante el almacenamiento, transporte o fuera de uso por otras razones, pueda comprender un medio líquido distinto al medio de elución de acuerdo con la invención. Pero, para la elución y para el mantenimiento de una estabilidad prolongada se requiere de acuerdo con la invención que el medio de elución para rubidio-82 sea un tampón fisiológico que tenga un pH de 6-8,5. El límite inferior para el pH de pH 6 se selecciona de manera que permita, en una extensión aceptable tal como por volumen, la elución de rubidio-82 a partir del intercambiador catiónico. Cuanto más elevado es el pH, mejor es la elución de rubidio-82. Sin embargo, debido a la muy corta semivida del rubidio-82, se requiere que el medio de elución tenga que ser administrado casi directamente mediante, por ejemplo, inyección intravenosa en el paciente. Por tanto, se prefiere un tampón fisiológico con un pH en el intervalo de 7-8 y, más preferiblemente, en el intervalo de 7,2-7,4. Un tampón fisiológico significa además que la osmolaridad del tampón está seleccionada de manera que, esa inyección en un paciente no dará como resultado ningún efecto adverso. En particular, cuando el volumen que va a ser inyectado es de aproximadamente 2-30 ml con una velocidad de inyección de aproximadamente 10-80 ml/minuto.

Tampones fisiológicos adecuados comprenden tampón de citrato/hidróxido de sodio, tampón de citrato/fosfato, tampón de borato/cloruro de hidrógeno, tampón de ácido bórico/hidróxido de sodio, tampón Tris, tampón veronal/HCl y tampón de piperazina/hidróxido de sodio. Los preferidos son, como tampón fisiológico el tampón de carbonato, el tampón de fosfato y el tampón Tris.

Para evitar cualquier lixiviado de metal del generador, la parte de la columna, entrada y salida, incluso la abrazadera de refuerzo, conductos y similares tienen que fabricarse exentos de hierro y, preferiblemente, de material exento de metales o revestido con material exento de metales.

Exento de metales significa, en particular, exento de hierro. En consecuencia, es posible que la columna, la entrada y la salida, o cualquiera de los elementos del generador puedan fabricarse de un metal exento de hierro, como titanio. Sin embargo, en la alternativa se prefiere que las partes relevantes de la entrada y de la salida de la columna que lleguen a estar en contacto con el medio líquido estén fabricadas de material exento de metales menos caro. Un material exento de metales adecuado es un plástico tal como PEEK o Teflón. El material PEEK es preferido porque el material PEEK se usa ya para columnas, entrada y salida, dentro de la técnica de cromatografía HPLC. Tal material plástico es de menor coste que el material de metal exento de hierro adecuado para uso en el generador.

Para garantizar que el rubidio-82 producido como un agente de diagnóstico con el generador de estroncio-82/rubidio-82 sea adecuado para uso humano de forma intravenosa es obligatorio que el generador sea esterilizado frecuentemente, y cuando se necesite, usando un medio de esterilización. Tal medio de esterilización es, preferiblemente, solución hipoclorito de concentración adecuada. El hipoclorito tiene las ventajas antibacteriana y antivírica de amplio espectro, relativamente fácil de eliminar lavando el generador, y un bajo nivel de detección. Antes de su uso, este medio de esterilización tiene que ser intercambiado por cualquier medio de almacenamiento y transporte o directamente con el tampón fisiológicamente pretendido como medio de elución.

Un conjunto completo de generador en funcionamiento para generar y producir el agente de diagnóstico de rubidio-82 en la presencia directa de un paciente es factible cuando el generador comprende

- i) una fuente de un tampón de elución fisiológico;
- ii) una fuente de un tampón de esterilización;
- iii) una bomba para conectar y transportar las fuentes a la entrada de la columna;
- iv) un calibrador de dosis conectado a la salida de la columna; y
- v) una línea de administración al paciente conectada al calibrador de la dosis.

Tal generador es un generador de servicio completo para elución, esterilización y aplicación al paciente y para medir la dosis radioactiva generada y un sondeo continuo de una posible ruptura del estroncio-82. Con tal generador de servicio completo se prefiere que el generador esté dispuesto en un vehículo móvil de manera que sea fácilmente transportable entre el almacenamiento, el laboratorio de radiofarmacia y la sala de diagnóstico.

Se señala que puede usarse cualquier intercambiador catiónico mientras se eluye selectivamente rubidio-82. Un material adecuado es óxido de estaño, tal como óxido de estaño  $\alpha$ -hidratado ( $\text{Sn}_2\text{O} \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ;  $x=1-2$ ) o ácido  $\alpha$ -estánnico.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la producción de rubidio-82. Este método comprende el uso del generador de estroncio-82/rubidio-82 anteriormente mencionado de acuerdo con la invención y eluir el generador con el tampón de elución que es un tampón fisiológico, en general, con un pH de 6-8,5, preferiblemente un pH de 7-8 y, más preferiblemente, de 7,2-7,4. En consecuencia, este agente de diagnóstico de rubidio-82 se caracteriza fundamentalmente por la presencia de este tampón de elución bien definido.

Como se ha debatido aquí y anteriormente, este método permite la esterilización del generador de estroncio-82/rubidio-82 para usar un tampón de esterilización preferiblemente en la forma de una solución de hipoclorito. En consecuencia, la esterilización del generador se garantiza así como también el carácter estéril y exento de pirógenos del rubidio-82 producido con ello.

- 5 Un último aspecto de la presente invención se refiere en particular al agente de diagnóstico que está en la forma de una solución con el tampón de elución que es el tampón fisiológico anteriormente mencionado con un pH de 6-8,5. Un agente de diagnóstico de este tipo para uso en medicina tal como para la formación de imágenes por perfusión miocárdica.

- 10 Las mencionadas y otras características y ventajas del generador, su proceso de producción y su uso como un agente de diagnóstico se ilustrará además con referencia al siguiente ejemplo que se da con propósitos ilustrativos sin la intención de limitar la presente invención en cualquier extensión. Se hace referencia a los siguientes dibujos en los que:

la figura 1 es una ilustración esquemática del generador de estroncio-82/rubidio-82 en la forma de un generador de superficie completa adecuado para su aplicación directa a un paciente;

- 15 la figura 2 muestra la actividad de estroncio-82 (en Bq) en el eluato por 37 MBq de rubidio-82, la máxima proporción permisible de Sr-82/Rb-82 es de aproximadamente 750 ppm; y

la figura 3 muestra la actividad de estroncio-85 (en Bq) en el eluato del generador por 37 MBq de rubidio-82. La proporción máxima de Sr-85/Rubidio-82 es de aproximadamente 7.500 ppm.

- 20 La figura 1 muestra un generador 1 de estroncio-82/rubidio-82 de acuerdo con la invención. El generador 1 comprende una columna 2 fabricada de PEEK. La columna tiene las siguientes dimensiones (longitud de 5,0 cm, diámetro interno de 0,75 cm, espesor de pared de 3,25 mm). La columna 2 se carga con 4 gramos de ácido  $\alpha$ -estánnico (tamaño de partícula 75-150  $\mu$ m) en tampón de cloruro de amonio 0,1 N. La columna 2 se lava con cloruro de sodio 0,1 N (pH 10). Posteriormente, la columna se lava con cloruro de sodio 2M y con solución de hipoclorito 0,05%. La entrada 3 y la salida 4 se proporcionan con una válvula 5 y 6. La entrada 3 se conecta a una multi-válvula 7 y la salida 4 a una multi-válvula 8. Una derivación 9 se extiende entre las multiválvulas 7 y 8 que permiten transportar medio líquido a través del generador 1 mientras se deriva la columna 2.

- El estroncio-82 ( $>25$  mCi Sr-82/mg Sr, Sr-85/Sr-82 $<5$ , Rb-83/Sr-82 $<0,15$ ; Rb-84/Sr-82 $<0,15$ ; Sr-83/Sr-82 $<0,0015$ ; otros nucleidos/Sr-82 $<0,01$ ) se neutralizó en 0,5 ml de tampón Tris 0,5 M (pH 7,5). Después de la adición de 3,5 ml de solución salina fisiológica, la mezcla se aplicó mediante un filtro miliporo (22  $\mu$ m) en la columna 2. Posteriormente, la columna 2 se lava con solución salina de pH 7,4 tamponada con fosfato (8,2 g de cloruro de sodio, 3,1 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12 H<sub>2</sub>O y 0,3 g de NaH<sub>2</sub> PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O desde el recipiente 15.

- 30 La solución de hipoclorito 0,05% se aplicó desde un recipiente 11 mediante una multi-válvula 12, un captador de burbujas de aire 13, la bomba peristáltica 14, el filtro 10 y después mediante la válvula 7 y 5 a la columna 2. Se señala que los conductos se fabrican de conductos de PEEK. Los filtros de columnas (no mostrados) son filtros de titanio de 10  $\mu$ m o portafiltras de metal revestidos con PEEK o revestimiento de Teflón. Los filtros estériles son filtros de membrana Millex Millipore de 0,22  $\mu$ m, diámetro de 25 mm.

- Antes de uso por los pacientes, el generador 1 se lava abundantemente con solución salina fisiológica que se origina del recipiente 15 hasta que el eluato no da color a una solución de yoduro de potasio 10%. Posteriormente, el tampón de elución de fosfato (pH 7,4) se aplica desde la fuente 16 a través de la columna 2. El eluato que comprende rubidio-82 se pasa a través de un calibrador de dosis 17 ajustado a la medida F-18.

- 45 La Figura 2 muestra la actividad de estroncio-82 en el eluato de la columna 2 dependiente del volumen de elución. Evidentemente, la máxima proporción permisible de Sr-82/Rb-82 (aproximadamente 750 ppm) nunca se sobrepasó excepto en una ocasión que tuvo lugar después de la tercera recarga de la columna 2 con estroncio-82. Durante el ensayo, se introdujo una gran cantidad de aire en la columna 2. En un intento de eliminar este aire tuvo lugar el aumento de la fuga de estroncio-82. Después de la normalización, la proporción Sr-82/Rb-82 se mantuvo bastante inferior al máximo valor admisible durante varias recargas de la misma columna 2.

El calibrador de dosis 17 está conectado mediante una multiválvula 18 con un recipiente para residuos 19 o con una válvula 20 para la posterior administración al paciente. Sin embargo, el conducto 21 podía estar desconectado en la conexión 22 y se usó, directamente, para administración al paciente.

- 50 Los filtros 23, 24 y 25 garantizan la manipulación estéril del generador 1.

El modo de medida del calibrador de dosis 17 es el modo integral. En consecuencia, después de la dosis deseada de estroncio-82 es eluido desde la columna 2, las válvulas hacia la columna 2 se cierran y el medio de elución es transportado mediante el tubo de derivación 9 para lavar abundantemente el sistema.

Después de un tiempo de espera de aproximadamente 5 minutos, es posible una elución posterior y la generación

de una nueva dosis de agente de diagnóstico de estroncio-82.

Después del uso, el sistema es esterilizado lavando abundantemente el recipiente 11 con la solución de hipoclorito al 0,05%. El generador 1 puede ser almacenado en la solución de hipoclorito o en la solución salina fisiológica o en el tampón de elución.

- 5 El agente de diagnóstico que comprende rubidio-82 en el tampón fisiológico con un pH de 6-8,5 mostró durante la formación de imágenes con perfusión miocárdica con tomografía de emisión de positrones con mejor calidad de formación de imágenes a una exposición de radiación menor para el paciente. La función del corazón podía ser determinada en reposo y en actividad con un tiempo de espera entre ambos estados de aproximadamente 6 minutos aplicando la infusión de adenosina o dobutamina como un agente de generación de esfuerzo.

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un generador de Estroncio-82/Rubidio-82, que comprende una columna rellena de un intercambiador catiónico cargado con estroncio-82, y que tiene una entrada y una salida, y un medio líquido, en el que partes de la columna, entrada y salida, llegan a estar en contacto con el medio líquido están exentas de hierro, preferiblemente exentas de metales,
- en el que el medio líquido es un medio de elución de rubidio-82, y es fisiológicamente un tampón que tiene un pH de 6-8,5, preferiblemente un pH de 7-8, más preferiblemente un pH de 7,2-7,4, y en el que el medio líquido es un medio de esterilización, preferiblemente una solución de hipoclorito.
- 10 2.- Un generador de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tampón fisiológico es un tampón de carbonato, un tampón de fosfato o un tampón Tris.
- 3.- Un generador de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que las partes de la columna, la entrada y la salida están revestidas con un material exento de hierro y/o están fabricados de un material exento de hierro, preferiblemente un material exento de metales.
- 15 4.- Un generador de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el material exento de metal es un plástico, como PEEK o Teflón.
- 5.- Un generador de acuerdo con la reivindicación 1-4, que comprende:
- i) una fuente de un tampón de elución fisiológico;
  - ii) una fuente de un tampón de esterilización;
  - iii) una bomba para conectar y transportar las fuentes a la entrada de la columna;
  - 20 iv) un calibrador de dosis conectado a la salida de la columna; y
  - v) una línea de administración al paciente conectada al calibrador de la dosis.
- 6.- Un generador de acuerdo con la reivindicación 5, dispuesta sobre un vehículo móvil.
- 7.- Un método para producir un agente de diagnóstico que comprende Rubidio-82, que comprende las etapas de eluir un generador de estroncio-82/Rubidio-82 de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 con dicho tampón de elución.
- 25 8.- Un método de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende la etapa de esterilizar el generador de estroncio-82/rubidio-82 usando un tampón de esterilización, preferiblemente una solución de hipoclorito.
- 9.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, que comprende la etapa de almacenar/transportar el generador de estroncio-82/rubidio-82.
- 10.- Un agente de diagnóstico obtenible con el método de acuerdo con la reivindicación 7-9.
- 30 11.- Un agente de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 10, para uso en medicina, tal como para la formación de imágenes con perfusión miocárdica.



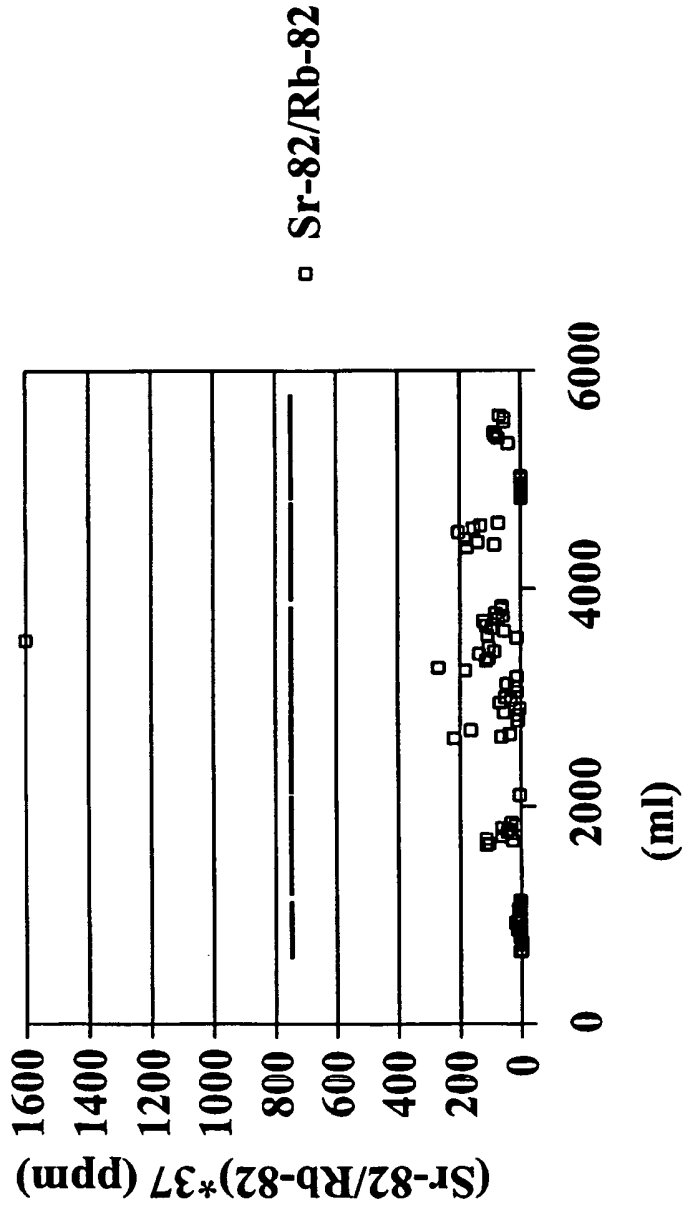


FIG. 2



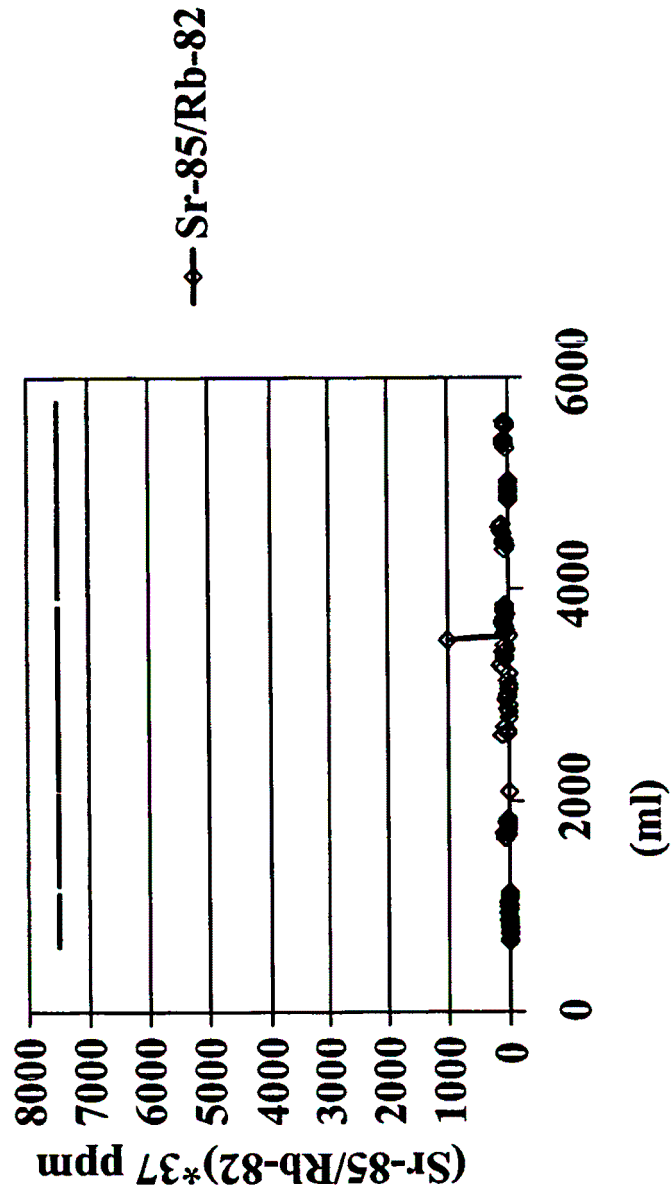


FIG. 3