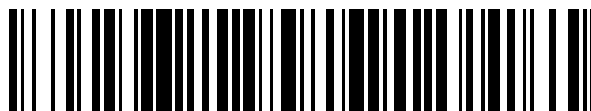


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 041**

51 Int. Cl.:  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 51/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05708405 .5**
- 96 Fecha de presentación: **18.02.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1735013**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2006**

54 Título: **Partículas de hidroxiapatita de emisión alfa y beta**

30 Prioridad:  
**20.02.2004 GB 0403856**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.06.2012**

73 Titular/es:  
**ALGETA AS**  
**P.O. BOX 54 KJELSAS**  
**0411 OSLO, NO**

72 Inventor/es:  
**SALBERG, Gro y**  
**LARSEN, Roy**

74 Agente/Representante:  
**Linage González, Rafael**

ES 2 382 041 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

Partículas de hidroxiapatita de emisión alfa y beta

- 5 La presente invención se refiere a composiciones adecuadas para administrar un radionucleido *in vivo*. En particular, la invención se refiere a composiciones particuladas que comprenden radionucleidos de emisión alfa o a generadores para radionucleidos de emisión alfa. Las composiciones de la invención son adecuadas para uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas.
- 10 La introducción de terapias novedosas es importante en la investigación farmacéutica en todos los campos y, especialmente, en investigación sobre el cáncer. Un campo de esta investigación se refiere al uso de radionucleidos con fines terapéuticos. Durante muchos años, se han investigado emisores de partículas beta para uso en el tratamiento de cánceres y se han propuesto coloides marcados con emisores de partículas beta para tratar enfermedades intracavitarias, incluyendo el cáncer de ovario metastático.
- 15 En los últimos años, se han hecho esfuerzos para utilizar emisores alfa en agentes antineoplásicos. Los emisores alfa tienen diversas características que los distinguen de los emisores beta, que incluyen mayor energía y alcances más cortos en tejidos. El alcance de radiación de emisores alfa típicos en entornos fisiológicos generalmente es menor de 100 micrómetros, el equivalente a sólo algunos diámetros celulares. Esto hace que estas fuentes sean idóneas para el tratamiento de tumores, incluyendo micrometástasis debido a que pasará muy poca energía radiada más allá de las células diana y, por tanto, puede minimizarse el daño al tejido sano circundante. Por el contrario, una partícula beta tiene un alcance de 1 mm o más en agua.
- 20 La energía de la radiación de las partículas alfa también es más alta en comparación con las partículas beta, los rayos gamma y los rayos X, siendo típicamente de 5-8 MeV, o de 5 a 10 veces la de una partícula beta y 20 o más veces la energía de un rayo gamma. Por tanto, esta deposición de una cantidad grande de energía sobre una distancia muy corta da a la radiación alfa una transferencia lineal de energía (LET, por sus siglas en inglés) excepcionalmente alta cuando se compara con una radiación gamma o beta. Esto explica la citotoxicidad excepcional de los radionucleidos de emisión alfa y también impone exigencias rigurosas sobre el nivel de control y el estudio de distribución del radionucleido necesarios para evitar efectos adversos inaceptables.
- 25 Se ha sugerido que los emisores alfa se usen unidos a particulados y coloides para terapia interna con radionucleidos (véase Bloomer y col., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10 (3) 341-348 (1984); Rotmensch y col., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 34, 609-616 (1996); documentos US 970062, US 5030441 y US 5085848; y Vergote y col., *Gynecol Oncol.* 47(3): 366-372 (1992) y *Gynecol Oncol* 47(3): 358-65 (1992)).
- 30 Un problema con estos vehículos particulados y coloidales utilizados previamente es que los materiales vehículo utilizados no son biocompatibles ni biodegradables. Como resultado, los vehículos pueden acumularse, especialmente cuando se administran repetidamente a una cavidad corporal. Esta acumulación de material no biocompatible puede, por tanto, causar inflamación, etc.
- 35 Otro problema, especialmente por ejemplo con los coloides de astato-211 y los coloides de plomo 212, es el escape de radionucleido libre, ya que se ha demostrado que el astato-211 y el bismuto-212 (generado a partir de plomo 212) se acumulan en tejidos normales como el tiroides y el estómago para el astato y en los riñones con el bismuto.
- 40 Un tercer problema con muchos de los radionucleidos utilizados es que son difíciles de preparar y están disponibles sólo en cantidades pequeñas o tienen una semivida demasiado corta, lo cual los hace inadecuados para uso en preparaciones terapéuticas.
- 45 La energía muy alta de una partícula alfa, combinada con su masa significativa, hace que se imparta una velocidad significativa a la partícula emitida tras la desintegración nuclear. Como resultado, se imparte una velocidad igual pero opuesta al resto del núcleo "hijo" en forma de "retroceso nuclear". Este retroceso es suficientemente potente para romper la mayoría de los enlaces químicos y forzar a los nucleidos hijo recién formados fuera de la quelación. Esto es altamente significativo cuando el núcleo hijo es en sí alfa-radiactivo porque este hijo ya no estará confinado por la partícula o complejo quelado en el que se administró el núcleo precursor. Como resultado, un problema significativo con los métodos anteriores de distribución de compuestos radioquímicos alfa ha sido controlar la biodistribución de los nucleidos hijo de emisión alfa. Esto puede limitar la elección de emisores alfa a aquellos sin hijos de emisión alfa o hacer que se limite la dosis reduciendo de este modo la exposición del tejido sano.
- 50 Cuando se puede mantener el control sobre la biodistribución de los nucleidos hijo, entonces es una ventaja considerable la formación de compuestos radiofarmacéuticos con emisores alfa que tienen una cadena de hijos de emisión alfa adicionales. Por este método, puede minimizarse la dosis recibida por el tejido sano durante la administración y, de forma ideal, pueden sucederse varias desintegraciones alfa en la zona enferma. Sin embargo, si no puede establecerse el control sobre el destino de los nucleidos hijo, entonces estos se volverán un problema si son emisores alfa. Esto es debido a que pueden acumularse después en tejidos sanos y causar efectos adversos no deseados.
- 55
- 60
- 65

En el documento WO 01/60417 se propuso un método para mantener el control de los nucleidos hijo de emisión alfa. Este método emplea liposomas que contienen un agente quelante para contener los emisores alfa e impedir que el retroceso nuclear propulse los núcleos hijo dentro de la solución. Sin embargo, los liposomas no son ideales para todos los métodos de administración y pueden mostrar tasas y rutas de aclaramiento no deseables en algunos casos.

Por tanto, existe una necesidad considerable de composiciones radioterapéuticas mejoradas que muestren el marcaje estable de radionucleidos de emisión alfa y que tengan poco o ningún escape de hijos radiactivos a otros tejidos. Existe la necesidad adicional de composiciones radioterapéuticas que tengan componentes biocompatibles y biodegradables. Adicionalmente, existe la necesidad de composiciones radioterapéuticas en las que los radionucleidos sean suficientemente fáciles de preparar y estén disponibles en cantidades suficientemente grandes para uso en preparaciones farmacéuticas.

Sorprendentemente, los presentes inventores han establecido que las partículas de hidroxiapatita (HA) pueden marcarse radiactivamente con radionucleidos de emisión alfa y retendrán de forma estable los radionucleidos durante un periodo considerable. Además, los presentes inventores han establecido que la HA marcada radiactivamente con emisores alfa retendrá, a un nivel inesperadamente alto, los nucleidos hijo tras la desintegración del nucleido precursor. Este fue un hallazgo muy inesperado ya que el retroceso producido por la desintegración alfa normalmente rompe los enlaces químicos y afecta a la liberación del producto hijo.

En un primer aspecto, la presente invención por tanto proporciona una hidroxiapatita (HA) que incorpora un radionucleido de emisión alfa o un radionucleido que es un generador *in vivo* para un radionucleido de emisión alfa.

Las hidroxiapatitas de la presente invención son preferiblemente estables en el sentido de que el radionucleido está atrapado de forma estable dentro de la HA y no se vierte significativamente en solución o dentro de otros tejidos en condiciones fisiológicas. Las HA son además preferiblemente estables en el sentido de que los nucleidos hijo también están atrapados en la HA vehículo y, sustancialmente, no se vierte dentro de la solución o dentro de otros tejidos en condiciones fisiológicas.

Además, pueden usarse preferiblemente emisores alfa deseables cuya desintegración proporciona una cadena de emisiones alfa adicionales debido a que las hidroxiapatitas de la presente invención proporcionan control sobre el destino de estos hijos. El único uso previo conocido de las partículas de hidroxiapatita como vehículo ha sido para radionucleidos de emisión beta en radiosinovectomía (es decir, en el tratamiento del dolor debido a la artritis) por Unni y col. (Nucl Med Biol 29, 199-209 (2002)) y Brodack y col. (documento WO 97/01304). Los emisores beta usados previamente todos se desintegraban en nucleidos estables sin importancia para la distribución de la dosis (es decir, esencialmente no se observaba retroceso tras la desintegración y el producto hijo no era radiactivo y, por tanto, su distribución no tenía ninguna importancia).

En el documento WO 0128587 A2 se describen composiciones que responden magnéticamente que comprenden hierro y partículas de cerámica portadoras de sustancias para diagnóstico y/o tratamiento médico *in vivo*.

Vergote I. y col., 1992, (47), Gynecologic Oncology, 366-372 describen <sup>211</sup>At unido a polímeros orgánicos sintéticos para el tratamiento de tumores.

Las hidroxiapatitas de la presente invención y las composiciones preparadas con estas son muy adecuadas para uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Especialmente esto es porque los emisores alfa terapéuticamente activos, administrados directamente con las hidroxiapatitas de la invención o generados *in vivo*, proporcionan alta citotoxicidad y causan menos daño a las regiones profundas y circundantes de tejidos normales en comparación con los emisores beta. Esto se aplica especialmente cuando las HA de la invención se usan en métodos de administración local, regional o dirigida como en métodos intracavitarios, sistémicos o intratumorales dirigidos y da lugar a un intervalo más corto de radiación alfa.

En un segundo aspecto, la presente invención además proporciona composiciones para uso en un método de tratamiento de un sujeto humano o animal, especialmente un mamífero (especialmente uno que lo necesita) mediante la administración de una cantidad eficaz de una hidroxiapatita (HA) que incorpora un radionucleido de emisión alfa o un radionucleido que es un generador *in vivo* para un radionucleido de emisión alfa, o mediante la administración de una composición preparada a partir de esta HA.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una hidroxiapatita de la presente invención y al menos un vehículo fisiológicamente aceptable.

Aún en un aspecto adicional, la presente invención proporciona una hidroxiapatita (HA) que incorpora un radionucleido de emisión alfa o un radionucleido que es un generador *in vivo* para un radionucleido de emisión alfa para uso en terapia. Todavía aún en un aspecto adicional la invención proporciona el uso de hidroxiapatita (HA) que incorpora un radionucleido de emisión alfa o un radionucleido que es un generador *in vivo* para un radionucleido de

emisión alfa en la fabricación de un medicamento (especialmente un medicamento inyectable, perfundible o aplicable a nivel local) para el tratamiento de una enfermedad neoplásica o no neoplásica (como cualquiera de las enfermedades indicadas en este documento a continuación).

- 5 Todavía aún en un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones y dispositivos farmacéuticos que comprenden una hidroxiapatita (HA) que incorpora un radionucleido de emisión alfa o un generador *in vivo* de un radionucleido de emisión alfa tales como jeringas cargadas con preparaciones farmacéuticas.

- 10 La invención además se refiere a un proceso para preparar una hidroxiapatita (HA) que incorpora un radionucleido de emisión alfa o un generador *in vivo* de un radionucleido de emisión alfa, que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto una solución de un radionucleido de emisión alfa o un generador *in vivo* de un radionucleido de emisión alfa con particulados de hidroxiapatita, y

- 15 (b) opcionalmente cristalizar un recubrimiento de hidroxiapatita sobre los particulados marcados preparados en la fase (a) para encapsular de este modo dicho radionucleido o dicho generador *in vivo* en el particulado.

Preferiblemente, dicho proceso comprende:

- 20 (a) absorber una solución del radionucleido de emisión alfa o el generador *in vivo* del radionucleido de emisión alfa a los particulados de hidroxiapatita, preferiblemente a un pH en el intervalo de aproximadamente 3 - 12; y

(b) opcionalmente cristalizar un recubrimiento de hidroxiapatita sobre los particulados marcados preparados en la fase (a) para encapsular de este modo dicho radionucleido en el particulado.

- 25 El término hidroxiapatita se usa en la técnica para indicar diversos compuestos fosfatados relacionados, especialmente hidroxiapatita cálcica que tiene la fórmula  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ . La hidroxiapatita cálcica es un constituyente de la matriz de los huesos sanos en todos los vertebrados. Actualmente se utiliza como material en extremidades artificiales, especialmente en inserciones óseas "sin cemento". Un uso adicional de la hidroxiapatita es como intercambiadores catiónicos selectivos en columnas. La hidroxiapatita es un material biocompatible y biodegradable y es, por tanto, especialmente útil para la aplicación *in vivo*. En esta conexión, una ventaja adicional es que puede tratarse con calor o autoclavarse. La presente invención, por tanto, proporciona adicionalmente productos y composiciones que son estables para autoclavado en condiciones convencionales.

- 35 Como se usa en este documento en la descripción y en las reivindicaciones, el término hidroxiapatita (HA) se usa para indicar cualquier hidroxiapatita y cualquier derivado o análogo de la misma que es biocompatible o biodegradable. Preferiblemente, estas no deberían mostrar efectos adversos para el uso pretendido.

- 40 Por ejemplo, el término hidroxiapatita o HA, según se usa en este documento abarca hidroxiapatita cálcica así como cualquier compuesto donde el ión calcio  $Ca^{2+}$  se sustituye por cualquier otro catión (preferiblemente biotolerable) como  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ,  $Bi^{3+}$  o  $Ac^{3+}$ , o una combinación de uno o más de estos cationes. En una realización, se prefiere la hidroxiapatita que comprende hidroxiapatita sódica. La HA puede además sedimentarse conjuntamente o cristalizarse con otros minerales que tengan baja solubilidad, especialmente sales de Ca de baja solubilidad.

- 45 La HA utilizada en la presente invención y referida como hidroxiapatita o HA en este documento puede además estar modificada en su superficie para llevar otros sustituyentes o grupos, como flúor, fosfonatos como bifosfonatos y tetrafosfonatos, proteínas, aminoácidos, péptidos y sustancias magnéticas.

- 50 A través de la modificación de la superficie, pueden proporcionarse diferentes propiedades a las partículas de HA, como por ejemplo una mayor resistencia a la degradación. Otro uso de la modificación superficie es incluir moléculas que se unen al receptor que pueden actuar como ligando objetivo para dirigirse a estructuras dianas biológicas, especialmente receptores asociados a tumores.

- 55 La hidroxiapatita o HA según se usa en este documento también abarca compuestos como cualquier compuesto de hidroxiapatita combinado o sedimentado conjuntamente con otros materiales como metales, óxidos, proteínas, aminoácidos, hidratos de carbono, fosfonatos como bifosfonatos, compuestos orgánicos, por ejemplo, polilactida, polietilencetonas, vidrio-cerámica, óxido de titanio, alúmina, circonita, sílice, polietileno, epoxi, polietilenglicol, polihidroxibutirato, gelatina, colágeno, quitosano, fosfaceno, hierro, óxidos de hierro y/o hierro magnético. Estas combinaciones son útiles para proporcionar las propiedades deseadas adicionales a los particulados de HA finales como, por ejemplo, magnetismo (hierro magnético) o la capacidad para formar un gel (gelatina, colágeno, quitosano). Adicionalmente, algunos de los grupos mencionados anteriormente harán que la HA sea más lipófila, como sabe un experto en la materia, y esto se considera una propiedad ventajosa para cualquier derivado o análogo de HA utilizado en la presente invención.

- 65 Las hidroxiapatitas que son útiles para uso en la presente invención pueden tener cualquier forma sólida y, generalmente, se denominarán "particulados" en la presente invención y en las reivindicaciones para distinguirlas de

las partículas radiactivas tales como las partículas alfa (núcleos de helio) o las partículas beta (electrones). Los particulados de HA pueden ser, por ejemplo, cristales, microesferas o coloides. Pueden elegirse la forma, el tamaño de poro y la densidad de los particulados para acomodarse al uso pretendido.

- 5 El tamaño de los particulados de HA puede generalmente estar dentro del intervalo de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , pero pueden usarse coloides y otros pequeños particulados incluyendo particulados de tan solo 1 nm.

- 10 En una realización es preferible que los particulados tengan un tamaño que les permita permanecer en suspensión sin sedimentación. La sedimentación tomada en este contexto incluye la flotación, donde el "sedimento" se forma en la parte superior, en lugar de en el fondo de la suspensión. En particular, es preferible que los particulados sean de un tamaño tal que no sedimentarán cuando se conserven durante un periodo de al menos 1 hora, preferiblemente al menos 6 horas y, más preferiblemente, al menos 1 mes cuando se suspendía en un líquido como una solución (especialmente acuosa) farmacéuticamente tolerable. Por tanto, los tamaños de los particulados adecuados se determinarán fácilmente para cualquier tipo de HA en particular mediante experimentos de sedimentación de rutina.

Un intervalo de tamaño general especialmente preferido para los particulados de HA según esta invención será de 1  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$ , especialmente de 1  $\mu\text{m}$  a 5  $\mu\text{m}$ .

- 20 Es preferible usar particulados que tengan una distribución de tamaño básicamente uniforme. Se preferirán diferentes intervalos de tamaño y se elegirán dependiendo del uso deseado.

- 25 Los particulados de pequeño tamaño pueden distribuirse mejor en áreas donde existe impedimento estérico. Asimismo, pueden tener ventajas cuando la composición de la invención se administra por vía intravenosa (es decir, para el tratamiento sistémico del cáncer) o para la administración local (es decir, a un órgano invadido por el cáncer como, por ejemplo, el hígado). Por tanto, un intervalo de tamaño pequeño preferido, especialmente para la administración intravenosa, es de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  y un intervalo más preferido es de aproximadamente 8 nm a 40 nm.

- 30 En una realización, se administran particulados muy pequeños para dirigirse preferiblemente a células tumorales. En particular, los capilares tumorales pueden ser más propensos a escapes que los capilares del tejido sano (por ejemplo, debido a sus comunicaciones). Los particulados de HA "nanoparticulados" muy pequeños de la presente invención (como de 1 a 50 nm, preferiblemente de 2 a 10 nm, más preferiblemente de 3 a 5 nm) pueden, por tanto, escapar de forma selectiva desde los capilares dentro los tumores y dirigir así de forma eficaz los radionucleidos incorporados al lugar del tumor. Estos particulados también pueden unirse a restos diana (como anticuerpos o moléculas que se unen al receptor; véase a continuación) aumentado de este modo su efecto diana.

- 40 Por otro lado, los particulados de mayor tamaño pueden retenerse mejor dentro del sitio administrado, por ejemplo, en una cavidad del organismo. Una segunda ventaja de estos particulados más grandes es que no son tan fáciles de engullir o degradar por los macrófagos y, por tanto, se prevé que retengan mejor los radionucleidos *in vivo*.

Por tanto, otro intervalo de tamaño preferido, especialmente para la administración a una cavidad del organismo, es de aproximadamente 100 nm a 100  $\mu\text{m}$  y un intervalo más preferido es de aproximadamente 500 nm a 20  $\mu\text{m}$ .

- 45 Según se usa en este documento, el "tamaño" de un particulado se refiere al tamaño (modo) medio de la dimensión más larga de los particulados. Los particulados pueden tener cualquier forma o mezcla de formas, como esferas, discos, agujas, varillas, etc., pero en general, la dimensión más larga no será mayor de 20 veces, preferiblemente no más de cinco veces la dimensión más corta. Cuando los particulados se formulan para inyección o perfusión (especialmente intravenosa o intraarterial) generalmente éste será el caso de que ninguna proporción detectable de particulados tenga cualquier dimensión mayor de 8  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 5  $\mu\text{m}$ . La infección local o regional, por ejemplo, en una cavidad, intratumoral, subcutánea o intramuscular, puede no requerir esta restricción.

- 55 La porosidad es una segunda propiedad de los particulados de HA que puede elegirse para que se correspondan con el uso pretendido o con el radionucleido con el que se marcará el particulado. En particular, la porosidad estará muy relacionada con la densidad del particulado y será favorable en algunas aplicaciones elegir particulados de HA que tengan una porosidad que ofrezca una densidad similar a la del agua para conseguir una sedimentación muy lenta o nula.

- 60 Un grupo de núcleos que pueden usarse en la presente invención son los núcleos de emisión alfa del grupo siguiente:  $^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{224}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  y cualquier combinación de los mismos.

- 65 Otro grupo de radionucleidos son emisores beta que tienen al menos un hijo de emisión alfa en su cadena de desintegración. Éstos incluyen  $^{211}\text{Pb}$ , que actúa como fuente de  $^{211}\text{Bi}$  de emisión alfa;  $^{213}\text{Bi}$ , que se desintegran en  $^{213}\text{Po}$  de emisión alfa y  $^{225}\text{Ra}$ , cuya desintegración beta proporciona  $^{225}\text{Ac}$  y se desintegran posteriormente mediante cuatro emisiones alfa y dos emisiones beta para producir finalmente  $^{209}\text{Bi}$  estable. Un ejemplo especialmente preferido es:  $^{212}\text{Pb}$ , que se desintegra a través de su hijo  $^{212}\text{Bi}$  de emisión alfa.

En una realización preferida de la invención, el  $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$  adecuado para uso en la HA de la presente invención puede prepararse por un método que comprende:

- 5 i) preparar  $^{224}\text{Ra}$  (por ejemplo, a partir de una fuente de  $^{228}\text{Th}$  mediante cromatografía de intercambio aniónico),
- ii) purificar el  $^{224}\text{Ra}$  mediante contacto con un aglutinante específico de bloque f (por ejemplo, una resina específica de actínido/lantánido, específicamente en forma de columna),
- 10 iii) permitir la formación interna de  $^{212}\text{Pb}$  (por ejemplo, permitiendo que  $^{224}\text{Ra}$  repose durante 6-24 horas), y
- iv) purificar el  $^{212}\text{Pb}$  resultante mediante el contacto con un aglutinante específico de plomo (por ejemplo, una resina específica de Pb, especialmente en forma de columna).

15 En el método anterior, puede repetirse cualquiera de las etapas de purificación i), ii) y/o iv) al menos una vez con la misma o diferentes muestras de aglutinante específico. Entre los aglutinantes específicos de elementos de bloque f se incluyen derivados metano del ácido bisfosfónico como el ácido P,P' di-ocil metano bisfosfónico (por ejemplo, DIPEX (RTM)). Entre los aglutinantes específicos de Pb adecuados se incluye éteres corona, especialmente los derivados 18-corona-6 como el di-t-butil-ciclohexano-18-corona-6 (por ejemplo, el cartucho Pb-B25-S que contiene la resina específica de Pb Eichrom). Cuando se utilizan radionucleidos, es preferible usar aglutinantes específicos sobre un soporte no lábil como sílice pero para la purificación donde el contacto con la resina es breve, pueden usarse soportes de resina orgánicos. Este método puede combinarse con cualquier método para formar HA que incorpore los radionucleidos referidos en este documento. El  $^{212}\text{Pb}$  y la HA que incorpora  $^{212}\text{Pb}$  formada y formable mediante estos métodos forman aspectos adicionales de la invención.

25 El método de preparación de  $^{212}\text{Pb}$  indicado anteriormente tiene la ventaja de ofrecer un procedimiento simple y fácil de realizar y también para proporcionar  $^{212}\text{Pb}$  de mayor pureza del radionucleido que los obtenidos previamente.

30 Las composiciones de la presente invención son estables hasta la pérdida del radionucleido cargado por los particulados de HA. Una composición puede considerarse estable si, tras la incubación en una solución a 37 °C durante al menos 20 minutos, al menos el 80 % de la actividad del radionucleido cargado se detecta en los particulados de HA en lugar que en la solución. Esta proporción debería ser preferiblemente de al menos el 85 %, más preferiblemente al menos el 90 % y, lo más preferible, el 95 % o más.

35 Las composiciones también son estables para la pérdida de los nucleidos hijo generados a partir de la desintegración (por ejemplo, desintegración alfa) de los radionucleidos cargados o uno de estos productos de degradación. Una composición puede considerarse estable a este respecto si, tras la incubación durante un periodo adecuado, la actividad atribuible al radionucleido hijo generado durante este periodo se distribuye de modo que al menos el 70 % permanece asociado con los particulados de HA. Esta proporción es preferiblemente de al menos el 75 %, más preferiblemente al menos el 80 % y, lo más preferible, al menos el 90 %.

El marcaje de la hidroxiapatita con un radionucleido puede realizarse, por ejemplo, a través de las siguientes etapas del proceso:

45 (a) absorber una solución del radionucleido de emisión alfa o del generador *in vivo* del radionucleido de emisión alfa a los particulados de hidroxiapatita, preferiblemente a pH en el intervalo de aproximadamente 3 – 12, más preferiblemente a pH de 5 a 10, y

50 (b) opcionalmente cristalizar un recubrimiento de hidroxiapatita sobre los particulados marcados preparados en la fase (a) para encapsular dicho radionucleido en el particulado de HA.

El método también comprende preferiblemente la etapa de:

55 (c) calentar las partículas de HA de la etapa (a) o de la etapa (b) a una temperatura de 70 a 150 °C, preferiblemente de 80 a 130 °C, más preferiblemente de 100 a 120 °C.

60 Los particulados de HA marcados según (a) o (b) pueden añadirse a un vehículo líquido biocompatible o fisiológicamente aceptable (preferiblemente un vehículo acuoso) para preparar una suspensión o dispersión inyectable o perfundible, junto con cualquier excipiente y/o aditivo necesario o deseable. Entre los aditivos se incluyen adyuvantes adecuados para preparar y estabilizar una preparación fisiológicamente aceptable para uso en el tratamiento del cáncer y en radiosinovectomía. Típicamente, estos componentes adicionales, cuando estén presentes, se añadirán antes de la etapa opcional (c).

65 Los vehículos y excipientes farmacéuticamente tolerables son bien conocidos por un experto en la técnica y pueden incluir, por ejemplo, sales, azúcares y otros agentes para ajustar la tonicidad, tampones, ácido, bases y otros agentes para ajustar el pH, modificadores de la viscosidad, colorantes, etc.

Alternativamente, los particulados de HA marcados según (a), seguido de las etapas opcionales (b) y/o (c), pueden estar incluidos en una composición farmacéutica en forma de gel, junto con cualquier excipiente y/o aditivo necesario o deseable. Los aditivos adecuados serán bien conocidos por personas expertas en la materia y pueden incluir los  
 5 indicados anteriormente y agentes gelificantes bien conocidos, como geles de polímeros naturales y/o sintéticos. Las composiciones en forma de gel preferiblemente tienen propiedades de liberación mantenida.

Todas las demás formulaciones farmacéuticas adecuadas que pueden prepararse empezando a partir de los  
 10 particulados de HA marcados con un radionucleido de emisión alfa o un generador *in vivo* para un radionucleido de emisión alfa, incluyendo líquidos para inyección o perfusión, geles, cremas, pastas, gotas, parches, toallitas, nebulizadores, membranas impregnadas y láminas, etc., forman realizaciones adicionales de la invención.

Las preparaciones farmacéuticas más preferidas de las composiciones según la invención generalmente son suspensiones o dispersiones líquidas, inyectables o perfundibles fisiológicamente aceptables. Para preparar estas  
 15 composiciones farmacéuticas, las composiciones de la invención se añaden a los vehículos líquidos fisiológicamente aceptables. Son especialmente preferidos los tampones salinos o fosfato isotónicos, pero puede usarse cualquier otro vehículo líquido o mezcla de vehículos que sean fisiológicamente aceptables y compatibles con el compuesto de la invención. Muchos de estos vehículos líquidos o sistemas vehículo son conocidos por los expertos en la materia de las preparaciones farmacéuticas preparadas para su inyección y/o perfusión *in vivo*.

Las composiciones de la presente invención ofrecen una ventaja adicional en que estas y/o las preparaciones farmacéuticas hechas con las mismas pueden ser tratadas con calor, por ejemplo, con la finalidad de su esterilización. Las composiciones de la invención típicamente serán estables al tratamiento con calor por encima de  
 20 70 °C, preferiblemente aproximadamente a 80 °C y, más preferiblemente, al menos a 100 °C. Esto es especialmente significativo para los particulados más grandes que no pueden esterilizarse fácilmente mediante filtración.

Para evitar la agregación de los particulados de HA cuando están en suspensión, pueden añadirse a la preparación farmacéutica líquida según la invención modificadores o adyuvantes adecuados que son bien conocidos en la  
 30 materia, como agentes de dispersión. Ejemplos de dichos modificadores pueden ser hidratos de carbono o proteínas.

La administración eficaz que se administrará a un sujeto que necesita tratamiento dependerá de diversos factores como la semivida y la cadena de desintegración del radionucleido incluido en la composición según la invención; la vía de administración; el estado clínico del sujeto y su edad o peso, así como la enfermedad que se va a tratar. Esta  
 35 dosis eficaz puede alcanzarse mediante la administración de una composición farmacéutica según la invención como una única administración una vez; o mediante al menos una única administración al día (típicamente uno, dos o tres veces al día) durante un periodo de tratamiento de al menos un único día o al menos un día a la semana durante una o más semanas o meses. El tratamiento puede repetirse al menos una vez si el médico experto lo considera necesario o adecuado.

Si se usa un radionucleido que tiene una semivida corta, generalmente se administra a una dosis de actividad más alta para una única administración en comparación con un radionucleido que tiene una semivida más larga.

Las administraciones típicas generalmente estarán dentro del intervalo de 10 kiloBq a 10 gigaBq por administración  
 45 única, con un intervalo más preferido que está entre 1 megaBq y 1 gigaBq por administración única.

Las composiciones según la presente invención son útiles en las composiciones farmacéuticas, especialmente preparaciones o dispositivos en estado líquido o gelificado y para el tratamiento del cáncer o de enfermedades no  
 50 neoplásicas.

Como se indicó anteriormente, la presente invención proporciona, en diversos aspectos, una composición para uso en un método para el tratamiento del cáncer y el uso de una composición para la fabricación de un medicamento para uso en este método de tratamiento. Entre las enfermedades especialmente aplicables a estos aspectos de la invención se incluyen enfermedades neoplásicas metastásicas y no metastásicas, como cáncer microcítico y no  
 55 microcítico de pulmón, melanoma maligno, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, sarcomas, linfomas, leucemias o tumores de próstata.

De este modo, una realización de estos aspectos se refiere a composiciones para uso en un método para el tratamiento de un tumor a nivel local. Este tratamiento puede aplicarse preferiblemente mediante una inyección o perfusión intratumoral a un sujeto (generalmente un sujeto humano) que necesita de dicho tratamiento, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición según la invención. Tal método proporciona una irradiación local del tejido tumoral. Los radionucleidos de emisión alfa son muy eficaces en esta realización porque su alcance es corto y se minimiza el daño al tejido circundante sano. Son ejemplos de enfermedades que pueden beneficiarse especialmente de esta realización de la invención aquella que causan tumores sólidos, como cáncer no microcítico de pulmón, melanoma maligno, cáncer de ovario, cáncer de colon, sarcomas y tumores de próstata.

Una realización adicional de la invención se refiere a composiciones para uso en métodos para el tratamiento de cánceres localmente diseminados, como por ejemplo, tumores hepáticos o enfermedades peritoneal o intracranealmente confinadas. Este tratamiento puede aplicarse de forma especial preferiblemente mediante inyecciones o perfusiones locorregionales a un sujeto que necesita dicho tratamiento, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición según la invención.

Aún otra realización de la invención es una composición para uso en un método para el tratamiento de cánceres localmente diseminados como tumores hepáticos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación líquida que comprende una HA marcada radiactivamente según la invención a un sujeto que necesita dicho tratamiento, especialmente al suministro sanguíneo de dicho sujeto, del área u órgano afectado, por ejemplo, al suministro sanguíneo del hígado en el caso de un tumor hepático. Esto puede promover el transporte de la composición dentro del tumor.

Una realización adicional de la invención se refiere a una composición para uso en un método para el tratamiento del cáncer sistémicamente diseminado mediante inyección o perfusión intravenosa, u otra administración sistémica, a un sujeto que necesita dicho tratamiento, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una preparación farmacéutica que comprende una HA marcada radiactivamente según la invención.

Una realización adicional de la invención se refiere a una composición para uso en un método para el tratamiento de tumores intracavitarios, donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un radionucleido en forma de una composición de la presente invención a un sujeto que necesita dicho tratamiento mediante inyección o perfusión dentro de la cavidad afectada por el tumor y se mantiene allí para obtener la irradiación de las superficies de la cavidad. Entre estas cavidades se incluyen la cavidad craneal, la cavidad peritoneal y las cavidades creadas por derrame pericárdico y mesotelioma, y la administración es adecuada para cánceres como cánceres intracraneales, cánceres intraperitoneales o cánceres localizados en las cavidades creadas por derrame pericárdico y mesotelioma.

Una realización adicional de la invención se refiere a una composición para uso en un método para politerapia, que comprende la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de la HA activa marcada radiactivamente según la presente invención y uno o más tratamientos adicionales elegidos entre el grupo compuesto por: cirugía, quimioterapia y radioterapia (especialmente radioterapia de haz externo).

La politerapia es una realización especialmente preferida de la presente invención y puede ejecutarse de forma simultánea, secuencia o alternativa, o cualquier combinación de las mismas. Por tanto, una politerapia puede comprender un tipo de tratamiento seguido de uno o más tipos distintos de tratamiento, donde cada tipo de tratamiento puede repetirse una o más veces. Un ejemplo de politerapia simultánea es la quimioterapia combinada con la administración de una composición según la presente invención en el mismo punto a la vez (por el mismo método de administración o por un método diferente). Esta politerapia puede combinarse con terapia secuencial empezando un tratamiento simultáneo, por ejemplo, después de que se haya extirpado quirúrgicamente el tumor. La politerapia puede repetirse una o más veces si es necesario en base al estado del sujeto.

Un ejemplo de politerapia alternativa podría ser la quimioterapia en uno o más periodos alternativos en días o semanas diferentes con la administración de la composición farmacéutica de la invención o, por ejemplo, cirugía tras uno o más periodos de tratamiento con la HA marcada radiactivamente según la invención.

Una realización altamente preferida de la invención se refiere a una composición para uso en un método para el tratamiento mediante la aplicación de una composición o dispositivo según la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz durante la cirugía, después de que se haya realizado un procedimiento para extirpar el material canceroso en un sujeto. La composición de la presente invención puede aplicarse al lecho del tumor o al tejido circundante. Puede ejecutarse esta aplicación para conseguir un efecto esterilizante en la localización del lecho tumoral circundante y, si es pertinente, la cavidad. Esto puede ser especialmente útil en el caso de que se produzca una rotura del tumor (por ejemplo, durante el procedimiento quirúrgico). Este tratamiento puede además también o alternativamente conseguir un efecto antitumoral en cualquier célula tumoral restante en esta localización y/o su proximidad. Esta realización podría conseguirse usando una suspensión del compuesto activo (por ejemplo, formulada como un nebulizador o toallita). Alternativamente, cuando se refiere a este método de tratamiento, puede preferirse que la composición de la invención esté en forma de pasta, parche, láminas impregnadas (especialmente un parte o lámina absorbible), crema o gel y, especialmente, una formulación (por ejemplo, gel) que proporciona una liberación mantenida del agente radioactivo terapéutico.

Aún en otra realización de la presente invención se refiere a una composición para uso en un método para sinovectomía, es decir, para tratar a un sujeto que sufre dolor en las articulaciones y/o huesos, como por ejemplo, el dolor debido a la artritis.

Según se usa en este documento, el término "sujeto" generalmente indica un sujeto humano pero también puede indicar un sujeto mamífero no humano, especialmente un sujeto mamífero canino o felino.

En la siguiente sección la invención se explica con ejemplos para mostrar cómo los particulados de hidroxiapatita



pueden marcarse con un radionucleido de emisión alfa y un radionucleido de emisión beta, respectivamente. Los ejemplos no se consideran limitantes para la invención. La invención también se ilustra mediante la figura adjunta en la cual:

- 5 En la Figura 1 se muestra la retención de  $^{212}\text{Bi}$  en diversos tejidos después de 1 y 24 horas tras la administración de  $^{212}\text{Pb}$ . También se muestra el nivel de equilibrio y se demuestra que los niveles de  $^{212}\text{Bi}$  están próximos al equilibrio.

#### Materiales y métodos generales

- 10 Los particulados de hidroxiapatita usados fueron hidroxiapatita, suspensión acuosa tamponada de tipo 1 (Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.) o hidroxiapatita cerámica Macro-Prep de tipo 1, 20  $\mu\text{m}$  (Bio Rad Laboratories, Hercules, CA, EE.UU.).

- 15 Contadores y detectores: la espectroscopia gamma se realizó con un detector de germanio GEM25-P de EG&G Ortec. El recuento de radiactividad general se realizó con un detector de NaI multipocillo (Packard Crystal II, Packard Instrument Co., Downers Grove, IL, EE.UU.).

- 20 Marcaje del particulado y purificación: la mezcla de reacción se mezcló con fuerza en un agitador de vórtice (MS1 Minishaker, IKA, Alemania) durante 1 min y, a continuación, se incubó en un agitador durante 30 minutos antes de centrifugar tres veces (5 minutos, 9.000 rpm, centrífuga MiniSpin, Eppendorf, Alemania) y lavar dos veces el sedimento con 1 ml de solución de citrato 0,1 M.

#### **Ejemplo 1**

- 25 *Preparación de particulados marcados con radio 223.*

- 30 El radio 223 se preparó a partir de una fuente de  $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$  inmovilizada en una columna de DIPEX-2 eluyendo el  $^{223}\text{Ra}$  con HCl 1 M. Al eluido de HCl se le añadió citrato Na 0,1 M hasta que el pH estaba por encima de 5. Se añadieron 250  $\mu\text{l}$  de dispersión de hidroxiapatita de 40 mg/ml y 50  $\mu\text{l}$  de la solución de  $^{223}\text{Ra}$ /citrato en un tubo Eppendorf de 2 ml, y el marcaje y la purificación se realizaron como se describe en la sección de materiales y métodos. La actividad unida al sedimento estaba en un exceso del 96 % en los tres experimentos triplicados realizados en paralelo.

#### **Ejemplo 2**

- 35 *Estabilidad en reposo in vitro de los particulados de HA marcados con  $^{223}\text{Ra}$ .*

- 40 A los particulados de  $^{223}\text{Ra}$ -HA descritos en el ejemplo 1 se les añadieron 500  $\mu\text{l}$  de citrato sódico 0,1 M o albúmina de suero bovina. La dispersión se incubó durante la noche a 37  $^{\circ}\text{C}$  y las soluciones se centrifugaron según el ejemplo 1. La actividad unida al sedimento era en exceso del 96 % medida después de 20 minutos. Una nueva medida realizar dos horas después no mostró diferencias significativas en las tasas de recuento lo que indicaba que la distribución de los nucleidos hijo estaba de acuerdo con la del  $^{223}\text{Ra}$ .

- 45 En un experimento adicional, usando particulados de HA cerámica,  $^{223}\text{Ra}$  (1 mBq) incorporado dentro de 10 mg de HA cerámica se incubó en suero fetal de ternera durante dos semanas a temperatura ambiente, tras lo cual el 93,2 % estaba unido al sedimento.

#### **Ejemplo 3**

- 50 *Preparación de particulados de HA marcados con  $^{212}\text{Pb}$  y  $^{212}\text{Bi}$ .*

Se preparó Plomo 212 sustancialmente libre de  $^{228}\text{Th}$  y  $^{234}\text{Ra}$ .

- 55 Con  $^{228}\text{Th}$  evaporado hasta sequedad como material inicial, se añadieron 0,5 ml de  $\text{HNO}_3$  8M y la solución se transfirió a una columna que contenía un intercambiador aniónico previamente equilibrado (AG1-X8). El radio 224 y sus hijos se extrajeron en 3ml de  $\text{HNO}_3$  8M. Posteriormente, el extracto de  $^{224}\text{Ra}$  se evaporó a sequedad, se disolvió en 0,5 ml de HCl 1M y se purificó en una columna de DIPEX (resina AC, Eichrom Inc. Darien, IL, EE. UU.), eluyendo el  $^{224}\text{Ra}$  en 700 microlitos de HCl 1M para obtener un producto sin torio 228.

- 60 Al día siguiente (tras la formación interna de  $^{212}\text{Pb}$ ) el  $^{224}\text{Ra}$  eluido se evaporó hasta sequedad y, a continuación, se disolvió en 0,5 ml de  $\text{HNO}_3$  1 M y se transfirió a una columna que contenía una resina específica de Pb (PB-B25-S, Eichrom). El Radio-224 se eluyó con 2 ml de  $\text{HNO}_3$  1 M y 2 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada. El Plomo 212 se extrajo de la resina Pb usando 650 microlitros de una solución de oxalato amónico 0,1 M.

- 65 La solución de  $^{212}\text{Pb}$  final era directamente combinable con la hidroxiapatita y reaccionaba como se ha descrito para  $^{223}\text{Ra}$  en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 4**

*Prueba de estabilidad de los particulados de HA marcados con  $^{212}\text{Pb}$  y  $^{212}\text{Bi}$ .*

5 La HA marcada con Plomo 212 se incubó en suero fetal de ternera durante la noche y, a continuación, se centrifugó como se describe anteriormente. Se midió la radiactividad del sedimento y del sobrenadante. Se encontró que era en exceso del 93 % tanto de  $^{212}\text{Pb}$  como de  $^{212}\text{Bi}$  se asociada con el sedimento. La fracción de actividad unidad al sedimento parecía ser ligeramente superior con los particulados de cerámica.

**Ejemplo 5**

*Biodistribución de la HA marcada con  $^{212}\text{Pb}$ .*

15 Se preparó HA marcada con  $^{212}\text{Pb}$  (20  $\mu\text{m}$ , cerámica) como se describió anteriormente, se lavó y centrifugó tres veces y se disolvió en citrato sódico/ácido cítrico 0,01 M en solución salina isotónica a pH 7,4. A 7 ratones balb C hembras con 21-25 g de peso se les administraron por vía intraperitoneal 0,5 ml de suspensión que contenía 0,4 MBq de  $^{212}\text{Pb}$  unidos a 1,0 mg de HA. Los animales se sacrificaron a 1h (n = 3) y a 24 h (n = 4) y se diseccionaron. Resultados: los datos de biodistribución (Tabla 1) muestran que la actividad se encontraba casi en su mayor parte cuantitativamente en la cavidad i.p. y en los órganos y tejidos dentro de esta cavidad, lo que indicaba un escape muy pequeño fuera de la cavidad. El patrón de distribución asociado con  $^{212}\text{Bi}$  libre, es decir, una alta acumulación en el riñón, no se detectó a nivel significativo.

25 Tabla 1. Distribución en tejidos a 1 hora y a 24 horas tras la inyección intraperitoneal de los particulados de hidroxapatita cerámica marcada con  $^{212}\text{Pb}$ .

Tejido	1 hora	24 horas
Sangre	(0,46 $\pm$ 0,40) / <b>0,39 <math>\pm</math> 0,34</b>	(0,32 $\pm$ 0,19) / <b>0,30 <math>\pm</math> 0,24</b>
Hígado	(3,04 $\pm$ 2,83) / <b>3,09 <math>\pm</math> 2,93</b>	(2,10 $\pm$ 1,56) / <b>2,06 <math>\pm</math> 1,45</b>
Bazo	(3,03 $\pm$ 1,11) / <b>3,25 <math>\pm</math> 1,21</b>	(5,47 $\pm$ 5,21) / <b>5,58 <math>\pm</math> 5,27</b>
Riñón	(4,05 $\pm$ 3,08) / <b>3,32 <math>\pm</math> 2,84</b>	(4,21 $\pm$ 3,29) / <b>4,12 <math>\pm</math> 3,39</b>
Intestino delgado	(0,78 $\pm$ 0,86) / <b>0,72 <math>\pm</math> 0,80</b>	(0,62 $\pm$ 0,25) / <b>0,60 <math>\pm</math> 0,26</b>
Intestino grueso	(0,45 $\pm$ 0,41) / <b>0,43 <math>\pm</math> 0,38</b>	(0,52 $\pm$ 0,39) / <b>0,52 <math>\pm</math> 0,40</b>
Estómago	(3,20 $\pm$ 2,09) / <b>3,29 <math>\pm</math> 2,18</b>	(5,11 $\pm$ 2,79) / <b>5,10 <math>\pm</math> 2,79</b>
Diafragma	(6,23 $\pm$ 2,39) / <b>6,25 <math>\pm</math> 2,33</b>	(4,84 $\pm$ 1,95) / <b>4,49 <math>\pm</math> 2,47</b>
Corazón	(0,10 $\pm$ 0,11) / <b>0,12 <math>\pm</math> 0,13</b>	(0,06 $\pm$ 0,06) / <b>0,04 <math>\pm</math> 0,03</b>
Pulmón	(0,36 $\pm$ 0,29) / <b>0,33 <math>\pm</math> 0,27</b>	(0,18 $\pm$ 0,12) / <b>0,13 <math>\pm</math> 0,09</b>
Músculo	(1,18 $\pm$ 1,89) / <b>1,32 <math>\pm</math> 2,14</b>	(0,35 $\pm$ 0,58) / <b>0,37 <math>\pm</math> 0,67</b>
Hueso	(0,44 $\pm$ 0,46) / <b>0,44 <math>\pm</math> 0,47</b>	(0,44 $\pm$ 0,20) / <b>4,49 <math>\pm</math> 2,47</b>

Números entre paréntesis: tejidos medidos aproximadamente 1 hora después de sacrificar a los animales. Números en negrita: tejidos medidos un día después de sacrificar a los animales, es decir, se deja tiempo para que los nucleidos hijo estén en equilibrio con el nucleido precursor  $^{212}\text{Pb}$ . Si el número entre paréntesis es menor que el número en negrita correspondiente esto indica una eliminación del nucleido  $^{212}\text{Bi}$  hijo con respecto al  $^{212}\text{Pb}$  en el tejido en el momento de la muerte (lo opuesto podría significar un enriquecimiento de  $^{212}\text{Bi}$  con respecto al  $^{212}\text{Pb}$  en el momento de la muerte).

## REIVINDICACIONES

- 1 Uso de hidroxiapatita (HA) y un radionucleido de emisión alfa elegido entre el grupo de  $^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{224}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  o un radionucleido de emisión beta elegido entre el grupo de  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{211}\text{Pb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$  o  $^{225}\text{Ra}$  en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad cancerosa.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho medicamento es un medicamento inyectable, perfundible o aplicable a nivel local.
3. Uso según la reivindicación 2, en el que dicho tratamiento comprende terapia intratumoral.
4. Uso según la reivindicación 2, en el que dicho tratamiento comprende la administración dentro del aporte sanguíneo de un órgano canceroso.
5. Hidroxiapatita que incorpora un radionucleido de emisión alfa elegido entre el grupo de  $^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{224}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{227}\text{Th}$  o un radionucleido de emisión beta elegido entre el grupo de  $^{212}\text{Pb}$ ,  $^{211}\text{Pb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$  o  $^{225}\text{Ra}$  para uso en la terapia antineoplásica.
6. Hidroxiapatita para uso según la reivindicación 5, en la que el catión se elige entre el grupo compuesto por calcio, estroncio, bario, bismuto, itrio, lantano, plomo o mezcla de los mismos.
7. Hidroxiapatita para uso según la reivindicación 5 o en la 6, en la que la HA está particulada y tiene un tamaño en el intervalo de 1 nm a 100  $\mu\text{m}$ .
8. Hidroxiapatita para uso según la reivindicación 7, en la que la HA tiene un tamaño en el intervalo de 1  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$ .
9. Hidroxiapatita para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en la que la HA se combina o sedimenta conjuntamente con una sustancia seleccionada entre polilactida, polietilencetonas, vidrio-cerámica, óxido de titanio, alúmina, circonita, sílice, polietileno, polietilenglicol, polihidroxibutirato, gelatina, colágeno, quitosano, fosfaceno o mezclas de los mismos.
10. Una composición farmacéutica que comprende una hidroxiapatita según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en la terapia antineoplásica.
11. Hidroxiapatita o una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 para el tratamiento de un tumor primario o metastático intracavitario.
12. Hidroxiapatita o una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 para uso en terapia intratumoral.
13. Hidroxiapatita o una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 para uso en el tratamiento antineoplásico y/o esterilización del lecho del tumor y, opcionalmente, la cavidad en el caso de un tumor intracavitario, en la que dicha administración se realiza tras la eliminación quirúrgica de al menos una parte de un tumor.

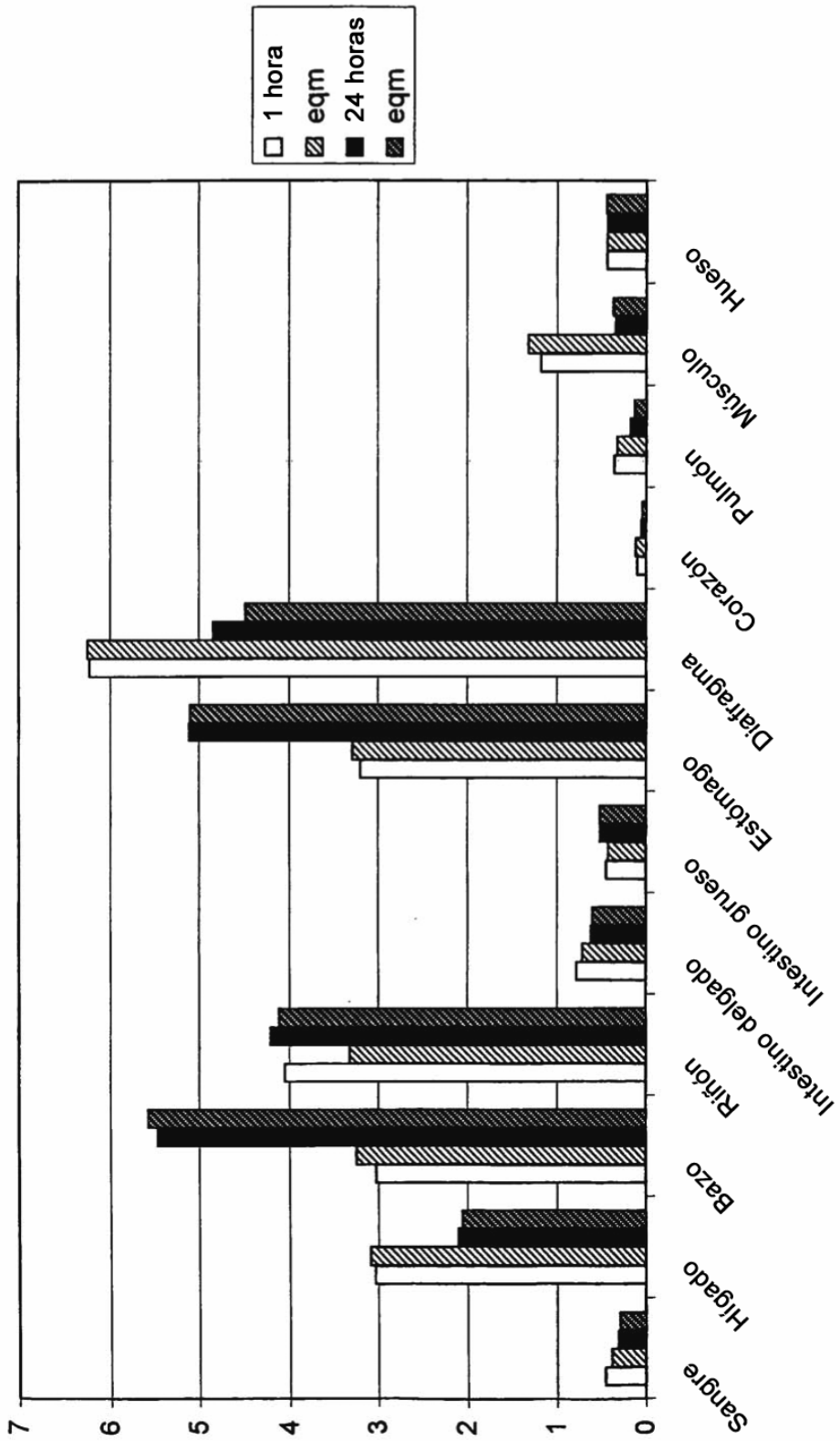


Fig. 1