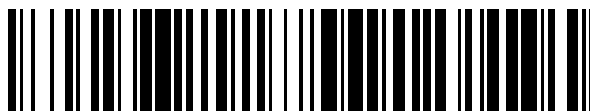


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 821**

51 Int. Cl.:

G21G 1/00 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2011** **E 11176249 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013** **EP 2439747**

54 Título: **Generador para 68Ga**

30 Prioridad:

05.10.2010 DE 102010037964

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

24.01.2014

73 Titular/es:

ITM ISOTOPEN TECHNOLOGIES MÜNCHEN AG
(100.0%)

Lichtenbergstrasse 1
85748 Garching, DE

72 Inventor/es:

ZHERNOSEKOV, KONSTANTIN y
NIKULA, TUOMO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 439 821 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 para ^{68}Ga

- 5 La presente invención se refiere a un generador para un nucleido hijo de ^{68}Ga conforme al preámbulo de la reivindicación 1.

Radionucleidos del tipo de los emisores de positrones encuentran aplicación en la denominada tomografía de emisión de positrones. La tomografía de emisión de positrones (PET – siglas en alemán) es, en calidad de una
10 variante de la tomografía por ordenador por emisión, un procedimiento gráfico de la medicina nuclear, el cual genera imágenes seccionales de organismos vivos, haciendo visible la distribución en el organismo de una sustancia marcada, débilmente radiactiva (radiofármaco) y, con ello, representando funciones bioquímicas y fisiológicas y, por consiguiente, pertenece a la división diagnóstica de la denominada representación visual funcional. En el caso de un
15 examen por PET de este tipo de un paciente, se hace visible la distribución de una sustancia débilmente radiactiva, marcada con un emisor de positrones en un organismo con ayuda de la descomposición radiactiva del emisor de positrones por medio de, por norma general, varios detectores.

En particular, al paciente, basado en el principio de la gammagrafía, se le administra por vía intravenosa un radiofármaco al comienzo de un examen por PET. La PET utiliza radionucleidos que emiten positrones (radiación β^+). En el caso de la interacción de un positrón con un electrón en el cuerpo del paciente, se emiten dos fotones de
20 elevada energía en sentidos exactamente opuestos, es decir, con un ángulo de 180 grados entre sí. En este caso, desde un punto de vista de la física nuclear, se trata de la denominada radiación de aniquilación. El aparato de PET contiene típicamente muchos detectores para los fotones dispuestos en forma de anillo alrededor del paciente. El principio del examen por PET consiste en registrar coincidencias entre en cada caso dos detectores enfrentados. A
25 partir de la distribución en el tiempo y en el espacio de estos sucesos de descomposición registrados, se concluye la distribución espacial del radiofármaco en el interior del cuerpo y, en particular, en los órganos respectivos que interesan para el examen y/o variaciones patológicas tales como procesos expansionistas. A partir de los datos obtenidos se calcula – como es habitual en la tomografía por ordenador – una serie de imágenes seccionales. La PET encuentra una aplicación frecuente en el caso de cuestiones referidas al metabolismo en oncología, neurología
30 así como cardiología, pero en los últimos tiempos están surgiendo cada vez más campos de aplicación.

El nucleido hasta ahora más utilizado en la PET es isótopo radiactivo ^{18}F . Se prepara con ayuda de un ciclotrón y, en virtud de su tiempo de semivida relativamente prolongado de aproximadamente 110 minutos, puede ser transportado a lo largo de tramos algo largos desde el ciclotrón a una unidad de medicina nuclear de un hospital. Por este motivo
35 actualmente sigue pasando a emplearse con la mayor frecuencia en exámenes por PET.

Junto a ^{18}F se emplean principalmente ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{68}Ga , ^{64}Cu o ^{82}Rb .

Los tiempos de semivida de estos isótopos se muestran en la Tabla 1.

40

Tabla 1	
Nucleido	Tiempo de semivida
^{11}C	20,3 minutos
^{13}N	10,1 minutos
^{15}O	2,03 minutos
^{18}F	110 minutos
^{68}Ga	67,63 minutos
^{64}Cu	12,7 horas
^{82}Rb	1,27 minutos

50 ^{68}Ga y ^{82}Rb son radioisótopos del generador. En este caso, el radioisótopo se forma por descomposición de un isótopo madre inestable en un generador de nucleidos en el que se acumula. Todos los otros nucleidos de PET mencionados se preparan con ayuda de un ciclotrón.

55 En virtud de los tiempos de semivida indicados en la Tabla 1 y de los métodos de preparación de radionucleidos resultan las siguientes consecuencias para exámenes por PET: el uso de ^{11}C requiere que un ciclotrón se encuentre en relativa proximidad al sistema de PET. Si se emplean los nucleidos ^{13}N o ^{15}O de vida relativamente corta, el ciclotrón se debe encontrar en inmediata proximidad al escáner de PET. Sin embargo, un funcionamiento productivo

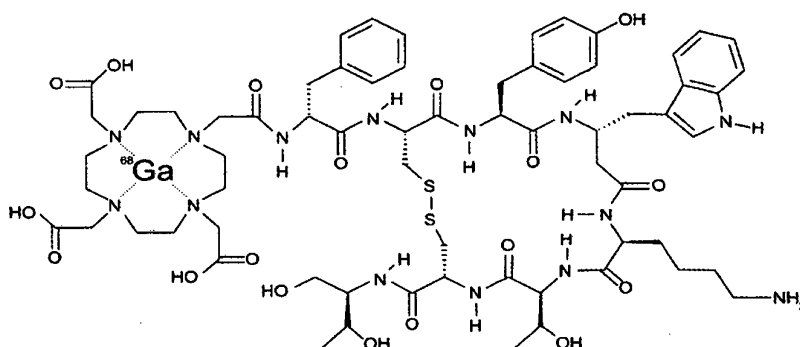
radiofarmacéutico con ciclotrón requiere una inversión en el intervalo de millones de dos cifras, lo cual, desde un punto de vista de rentabilidad, limita fuertemente el aprovechamiento de los nucleidos producidos en el ciclotrón para la PET.

- 5 Entre otros por este motivo, radioisótopos del generador y, en particular, el ^{68}Ga es de particular interés para la medicina nuclear y, en especial, para el procedimiento de la PET.

Con el fin de poder llevar a cabo una PET, un radioisótopo se acopla a una molécula (unido de forma covalente o también en forma de una unión coordinativa) la cual participa en el metabolismo o, de otro modo, presenta un efecto biológico y/o farmacológico, por ejemplo la unión a un receptor especial.

Una molécula típica utilizada en exámenes por PET del estado conocido de la técnica es ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (FDG). Dado que FDG-6-fosfato, después de la fosforilación in vivo, no continúa siendo metabolizado, tiene lugar una acumulación ("*atrapamiento metabólico*"). Esto es particularmente ventajoso para el diagnóstico temprano de cáncer. La distribución de FDG en el cuerpo permite, junto al hallazgo de tumores y metástasis, también sacar conclusiones en general sobre el metabolismo de la glucosa de tejidos.

Para la PET con ^{68}Ga se emplea, por ejemplo, un quelato ^{68}Ga -DOTATOC con la siguiente estructura:



Por medio de un ^{68}Ga -DOTATOC de este tipo es posible, por ejemplo, detectar y localizar por medio de procedimientos formadores de imágenes tales como PET, tumores neuroendocrinos así como sus metástasis. En particular, con ayuda de la tomografía por emisión de positrones se pueden detectar tumores que expresan somatostatina y sus metástasis. En las células correspondientemente degeneradas se acumula el ^{68}Ga -DOTATOC. Estas zonas irradian con una intensidad claramente mayor con respecto al tejido normal. La irradiación es localizada por medio de detectores y es elaborada a través de un tratamiento de la imagen para formar una representación tridimensional.

30 Según todo ello, el galio-68 es un radionucleido muy interesante para la PET, y nuevas fuentes de acceso son de gran importancia para el diagnóstico y la investigación clínicos.

^{68}Ga puede obtenerse con un sistema generador de radionucleidos germanio-68/galio-68 tal como se conoce, por ejemplo, de la solicitud de patente europea EP 2 216 789 A1.

35 El ^{68}Ga se descompone con un tiempo de semivida de 67,63 minutos emitiendo un positrón. Como se ha mencionado antes, galio-68 se adecúa muy bien, en virtud de sus propiedades físicas y químicas, para exámenes de la medicina nuclear.

40 A partir de exámenes de la física nuclear se conoce que ^{68}Ga puede ser generado mediante captación de electrones a partir del nucleido madre ^{68}Ge que se descompone con un tiempo de semivida de 270,82 días.

Típicamente, en un generador de ^{68}Ga el ^{68}Ge está unido a una matriz insoluble de un soporte inerte, en donde, por medio de la descomposición continua del germanio, se forma constantemente ^{68}Ga que puede ser extraído del generador mediante elución con un disolvente.

Para la producción de productos radiofarmacéuticos se deben establecer elevados requisitos de calidad a los radionucleidos utilizados. En particular, los radionucleidos generados deben presentar un elevado grado de pureza y deben estar esencialmente exentos de impurezas metálicas, dado que éstas influyen negativamente sobre el
 5 marcaje de los productos radiofarmacéuticos mediante reacciones de competencia y pueden disminuir el rendimiento alcanzable desde un punto de vista de la técnica de producción. Además de ello, impurezas metálicas pueden perturbar a los sistemas de medición de producción biomédicos sensibles.

A partir del documento US 2007/0009409 A1 se conocen, por ejemplo, generadores de radionucleidos, en los que el nucleido madre se une a un grupo funcional con contenido en oxígeno, el cual cuelga de un enlazador orgánico que
 10 está unido a una red enlazada de forma inorgánica. Se describen, por ejemplo, generadores de ^{212}Bi o ^{213}Bi , pudiendo ser el nucleido madre ^{224}Ra , ^{225}Ra o ^{225}Ac . El material de intercambio puede formarse, por ejemplo, a partir de óxidos inorgánicos covalentemente enlazados, que están en condiciones de formar redes enlazadas con oxígeno. Los grupos funciones pueden incluir grupos sulfato, en particular $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{Na}$, $-\text{SO}_3\text{K}$, $-\text{SO}_3\text{Li}$, $-\text{SO}_3\text{NH}_4$, o
 15 pueden elegirse de $-\text{PO}(\text{OX})_2$ o $-\text{COOX}$, en donde X se elige de H, Na, K o NH_4 , o combinaciones de los mismos.

Además, el documento GB 2 056 471 A describe un intercambiador de iones para la separación de galio-68 de su nucleido madre germanio-68. El intercambiador de iones conforme al documento GB 2 056 471 A consiste, en su
 20 totalidad o esencialmente, en un producto de condensación, obtenido a partir de un polihidroxibenceno con no menos de dos grupos hidroxilo contiguos y formaldehído en un exceso molar de 5 a 15%, o contiene un producto de condensación de este tipo, el cual está incorporado en el mismo, presentando el producto de condensación un contenido en agua reversible no menor que 40% en peso. Con el fin de eluir el ^{68}Ga formado a partir del intercambiador de iones, el material del intercambiador de iones unido con ^{68}Ge debe tratarse con HCl 2 M a 5 M.

La elevada concentración de ácido, por una parte, así como los efectos tóxicos del formaldehído utilizado como comonomero hacen necesario un tratamiento posterior del material eluido antes de su uso como producto radiofarmacéutico.

Además de ello, el procedimiento para la síntesis de una resina de di- o tri-hidroxifenol-formaldehído es técnicamente complejo y costoso.

Frente a este estado conocido de la técnica, el procedimiento del documento EP 2 216 789 A1 era ya una clara mejora, dado que en esta solicitud se unió un polihidroxifenol a un grupo de moléculas hidrófobo, el cual se eligió del grupo que comprende: un grupo aromático o heteroaromático, un ácido graso, saturado o insaturado, con más de
 35 tres átomos de C; una cadena de alquilo ramificada o no ramificada con más de tres átomos de C tal como, por ejemplo, grupos octilo, decilo u octadecilo; y un soporte orgánico o un material de soporte inorgánico tal como resina y gel de sílice fueron revestidos con esta molécula, sin que se presentara un enlace covalente. A partir del material de la columna, así revestido, se prepararon pequeñas columnas cromatográficas que fueron cargadas con una disolución acuosa de una sal de ^{68}Ge , adsorbiéndose el ^{68}Ge cuantitativamente a las columnas.

Los materiales de las columnas se eluyeron entonces con HCl 0,05 M, conteniendo el material eluido esencialmente ^{68}Ga , y encontrándose la desintegración del nucleido madre en el intervalo de $1,0 \times 10^{-6}$ a 3×10^{-3} %.

A pesar de que el galio-68 pudo ser utilizado directamente y sin tratamiento químico posterior alguno para la preparación de productos radiofarmacéuticos de galio-68 inyectables, el compuesto hidrófobo al que estaba
 45 acoplado el polihidroxifenol se desprendió en el transcurso del tiempo y condujo a impurificaciones del nucleido ^{68}Ga deseado, de modo que antes de su uso como producto radiofarmacéutico, después de un determinado tiempo de funcionamiento de los materiales de soporte se requería todavía otra etapa de purificación antes de poder emplear la fracción de ^{68}Ga para la preparación de un producto radiofarmacéutico.

Por lo tanto, partiendo del estado conocido de la técnica del documento EP 2 216 789 A1 era misión de la presente invención habilitar un generador de galio-68 estable que pudiera ser utilizado de manera repetida a lo largo de un tiempo prolongado sin tener que continuar elaborando la fracción de galio-68 antes de su empleo para la preparación de un producto radiofarmacéutico.

La solución de este problema tiene lugar mediante un generador para un nucleido hijo de ^{68}Ga conforme a las características de la reivindicación 1.

En particular, la presente invención se refiere a un generador para un nucleido hijo de ^{68}Ga , en el que su nucleido madre ^{68}Ge está específicamente inmovilizado a un soporte a través de un grupo trihidroxifenilo o de un grupo dihidroxibenceno, y se descompone continuamente con un tiempo de semivida de 270,82 d mediante la captación de electrones para formar ^{68}Ga , estando el grupo trihidroxifenilo (o el grupo dihidroxifenilo) unido covalentemente a través de un enlazador a un material de soporte, eligiéndose el enlazador del grupo consistente en: ésteres C_2 a C_{20} , alquilenos C_2 a C_{20} , fenilo, tiourea, aminas C_2 a C_{20} , melamina, maleimida, trihidroxifenilalcóxidosilanos, en particular 1,2,3-trihidroxifeniltrietoxisilano, 1,2,3-trihidroxifenildietoxisilano, 1,2,3-trihidroxifenietoxisilano, 1,2,3-trihidroxifenilpropoxisilano, 1,2,3-trihidroxifenilclorosilano, epíclorhidrina, isotiocianatos, tioles.

Una forma de realización preferida de la presente invención es un generador de ^{68}Ga , eligiéndose el material de soporte del grupo consistente en: materiales de óxido inertes inorgánicos, en particular gel de sílice, SiO_2 , TiO_2 , SnO_2 , Al_2O_3 , ZnO , ZrO_2 , HfO_2 o polímeros y copolímeros inertes orgánicos, en particular estireno-divinilbenceno, poliestireno, estireno-acrilonitrilo, estireno-acrilonitrilo-metacrilato de metilo, acrilonitrilo-metacrilato de metilo, poliacrilonitrilo, poliácridatos, ésteres acrílicos o metacrílicos, ácido dicarboxílico insaturado con acrilonitrilo-estireno, cloruro de vinilideno-acrilonitrilo.

Se prefiere que el grupo trihidroxifenilo sea un 1,2,3-trihidroxibenceno (pirogalol), pudiendo emplearse preferiblemente como material de soporte gel de sílice y como enlazador 1,2,3-trihidroxifeniltrietoxisilano.

Típicamente, el gel de sílice presenta un tamaño medio de grano de 10-150 μm , y un tamaño medio de poros de 6-50 nm.

Como procedimiento de elución altamente específico, preferido, se ha acreditado un tratamiento del grupo trihidroxifenilo cargado con ^{68}Ge del material de soporte para la obtención de los iones ^{68}Ga formados mediante la descomposición radiactiva del nucleido madre con HCl 0,05 a 0,5 M.

Para el generador para ^{68}Ga de la presente invención se emplean, para la carga del material de soporte, preferiblemente sales de ^{68}Ge en forma de un compuesto con el índice de oxidación IV.

En particular, se emplea una disolución acuosa de una sal de $^{68}\text{Ge(IV)}$ para la inmovilización de ^{68}Ge al grupo trihidroxifenilo, siendo particularmente preferidos acuaiones de ^{68}Ge .

Con el generador para ^{68}Ga conforme a la presente invención, el ^{68}Ga generado presenta una pureza que permite el uso radiofarmacéutico directo, encontrándose el contenido en impurezas, en particular impurezas metálicas, en el intervalo de 10 a 100 ppb (referido a la masa), preferiblemente entre 1 y 10 ppb (referido a la masa), y de manera particularmente preferida por debajo de 1 ppb (referido a la masa).

Ciertamente, desde hace tiempo se conocen en el estado conocido de la técnica básicamente acoplamientos covalentes tales como acoplamientos de silano o epíclorhidrina o isotiocianato de moléculas orgánicas o biomoléculas a un soporte inorgánico u orgánico, pero también se conoce asimismo la sensibilidad a la hidrólisis de acoplamientos de este tipo en el caso de utilizar ácidos como agente eluyente. Mediante esta hidrólisis con ácidos, el soporte sería irreversiblemente destruido al ser utilizado durante largo tiempo, lo cual conduciría asimismo de nuevo a contaminaciones de la fracción de ^{68}Ga .

En ensayos prácticos, en particular con acopladores de silano, se ha comprobado, sin embargo sorprendentemente, que éstos son estables frente a ácidos a lo largo de un prolongado espacio de tiempo y conducen a fracciones de ^{68}Ga muy puras, si los materiales de soporte cargados con ^{68}Ge conforme a la presente invención son eluidos con HCl 0,05 M a 0,5 M con el fin de separar por lavado el ^{68}Ga del material de soporte cargado con el nucleido madre.

Con el generador de acuerdo con la invención para un nucleido hijo de ^{68}Ga , que se forma a partir de un nucleido madre de ^{68}Ge , se encuentra por consiguiente disponible por vez primera un generador de ^{68}Ga estable durante largo tiempo, en el que la fracción de ^{68}Ga obtenida puede ser utilizada directamente como producto radiofarmacéutico, por ejemplo para la PET.

Otras ventajas y características de la presente invención resultan en virtud de la descripción de un ejemplo de realización.

Ejemplo

Una resina específica para germanio se preparó mediante tratamiento de un gel de sílice inerte con un tamaño de granos de aprox. 40 µm y un tamaño de poros de aprox. 6 nm con 1,2,3-trihidroxifeniltriethoxisilano. La silanización del gel de sílice nativo condujo a grupos 1,2,3-trihidroxibenceno-funcionales covalentemente unidos en el material de soporte. Mediciones de los factores de distribución de peso de Ge(IV) sobre la resina confirmaron la elevada afinidad del material por el germanio. La resina se utilizó en forma de pequeñas columnas de cromatografía.

Disoluciones acuosas con HCl o HNO₃ o NaCl del radionucleido ⁶⁸Ge con actividades en el intervalo de 100 a 1000 MBq se bombearon a través de las columnas. En virtud de la unión específica del ⁶⁸Ge, éste se adsorbió o bien inmovilizó cuantitativamente sobre los materiales de las columnas.

Estas columnas cargadas con ⁶⁸Ge se utilizaron para preparar el nucleído hijo ⁶⁸Ga de vida corta. Mientras que ⁶⁸Ge es inmovilizado sobre el soporte, se forma continuamente ⁶⁸Ga, el cual puede ser eluido de forma repetida. La elución muy específica del ⁶⁸Ga puede llevarse a cabo de manera eficaz en disoluciones diluidas con ácido clorhídrico débiles (HCl 0,05 a 0,5 M) con pequeños volúmenes de hasta 2,5 ml. La desintegración del nucleído madre ⁶⁸Ge se encontraba en el orden de magnitud de < 10⁻⁵%.

El ⁶⁸Ga, así obtenido, pudo utilizarse directamente, es decir, sin ningún tratamiento posterior químico, con el fin de preparar productos radiofarmacéuticos de ⁶⁸Ga inyectables.

Además de ello, la resina de acuerdo con la invención puede utilizarse para separar cualesquiera trazas de germanio (isótopos tanto radiactivos como también estables) de disoluciones acuosas para aplicaciones analíticas o farmacéuticas.

Mediante un acoplamiento covalente al material de soporte, la resina presenta una estabilidad química y radiolítica incrementada con respecto al estado conocido de la técnica del documento EP 2 216 789 A1, así como propiedades químico-mecánicas mejoradas tales como una menor resistencia hidrodinámica.

REIVINDICACIONES

- 1.- Generador para un nucleido hijo de ^{68}Ga , en el que su nucleido madre ^{68}Ge está específicamente inmovilizado a un soporte a través de un grupo trihidroxifenilo o de un grupo dihidroxibenceno, y se descompone continuamente con un tiempo de semivida de 270,82 d mediante la captación de electrones, caracterizado por que el grupo trihidroxifenilo o el grupo dihidroxifenilo está unido covalentemente a través de un enlazador a un material de soporte, eligiéndose el enlazador del grupo consistente en: ésteres C_2 a C_{20} , alquileo C_2 a C_{20} , fenilo, tiourea, aminas C_2 a C_{20} , melamina, maleimida, trihidroxifenilalcóxidos, en particular 1,2,3-trihidroxifeniltrietoxisilano, 1,2,3-trihidroxifenildietoxisilano, 1,2,3-trihidroxifenietoxisilano, 1,2,3-trihidroxifenilpropoxisilano, 1,2,3-trihidroxifenilclorosilano, epiclorhidrina, isotiocianatos, tioles.
- 2.- Generador para ^{68}Ga según la reivindicación 1, caracterizado por que el material de soporte se elige del grupo consistente en: materiales de óxido inertes inorgánicos, en particular gel de sílice, SiO_2 , TiO_2 , SnO_2 , Al_2O_3 , ZnO , ZrO_2 , HfO_2 , polímeros y copolímeros inertes orgánicos, en particular estireno-divinilbenceno, poliestireno, estireno-acrilonitrilo, estireno-acrilonitrilo-metacrilato de metilo, acrilonitrilo-metacrilato de metilo, poliacrilonitrilo, poliacrilatos, ésteres acrílicos o metacrílicos, ácido dicarboxílico insaturado con acrilonitrilo-estireno, cloruro de vinilideno-acrilonitrilo.
- 3.- Generador para ^{68}Ga según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que el grupo trihidroxifenilo es 1,2,3-trihidroxibenceno (pirogalol).
- 4.- Generador para ^{68}Ga según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que como material de soporte se emplea gel de sílice y como enlazador, 1,2,3-trihidroxifeniltrietoxisilano.
- 5.- Generador para ^{68}Ga según la reivindicación 4, caracterizado por que el gel de sílice presenta un tamaño medio de grano de 10-150 μm , y un tamaño medio de poros de 6-50 nm.
- 6.- Generador para ^{68}Ga según la reivindicación 4 ó 5, caracterizado por que el grupo trihidroxifenilo cargado con ^{68}Ge del material de soporte se trata, para la obtención de los iones ^{68}Ga formados mediante la descomposición radiactiva del nucleido madre, con HCl 0,05 a 0,5 M.
- 7.- Generador para ^{68}Ga según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el nucleido madre ^{68}Ge se emplea en forma de un compuesto con el índice de oxidación IV.
- 8.- Generador para ^{68}Ga según la reivindicación 7, caracterizado por que se emplea una disolución acuosa de una sal de $^{68}\text{Ge(IV)}$ para la inmovilización de ^{68}Ge al grupo trihidroxifenilo, en particular acuaiones de ^{68}Ge .
- 9.- Generador para ^{68}Ga según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el ^{68}Ga generado presenta una pureza que permite el uso radiofarmacéutico directo, encontrándose el contenido en impurezas, en particular impurezas metálicas, en el intervalo de 10 a 100 ppb (referido a la masa), preferiblemente entre 1 y 10 ppb (referido a la masa), y de manera particularmente preferida por debajo de 1 ppb (referido a la masa).