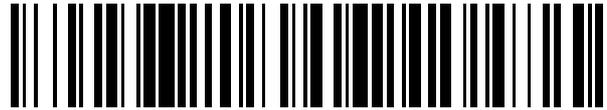


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 463**

51 Int. Cl.:

G21G 1/10 (2006.01)

G21G 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2009 E 09809014 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2384512**

54 Título: **Métodos de preparación de composiciones de SN-117M de alta actividad específica**

30 Prioridad:

26.12.2008 US 344340

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

08.06.2016

73 Titular/es:

**SNIP HOLDINGS, INC. (100.0%)
21 Waterway Avenue Suite 225
The Woodlands TX 77380, US**

72 Inventor/es:

**STEVENSON, NIGEL RAYMOND y
HORN, IAN MARTIN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 573 463 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

Métodos de preparación de composiciones de SN-117M de alta actividad específica

5 Antecedentes

La presente invención se refiere a radioisótopos medicamente útiles y, particularmente, a radioisótopos de estaño sin un vehículo añadido (SVA) y a métodos para preparar radioisótopos de estaño SVA.

10 El uso de radioisótopos emisores de partículas beta para aplicaciones en medicina nuclear, oncología e
 intervencionismo cardiológico está aumentando rápidamente debido a la disponibilidad de nuevas estrategias
 farmacéuticas selectivas, que concentran o localizan eficazmente el vector radiactivo en el sitio diana con baja
 absorción en los tejidos no diana. De esta manera, la energía liberada de la desintegración del radioisótopo puede
 15 localizarse por las células asesinas en el sitio diana, tal como las células de un tumor. A este respecto, se ha
 demostrado que el uso de dichos radiofármacos es efectivo en el tratamiento de una variedad de tumores y
 cánceres.

Se informa anualmente de aproximadamente 320.000 casos nuevos de cáncer de hueso en los Estados Unidos. Un
 complejo de $^{117m}\text{Sn}(\text{Sn}^{4+})$ quelado a ácido dietileno triamino pentaacético (DTPA) se ha usado en ensayos clínicos
 20 como agente paliativo del dolor de huesos para los cánceres metastásicos de hueso que a menudo son intratables y
 fatales. El complejo de ^{117m}Sn no suda al paciente, como hacen los fármacos narcóticos, y proporciona radiación
 selectiva al tumor metastásico del hueso mientras proporciona poca radiación a la médula ósea. Consecuentemente,
 el complejo de ^{117m}Sn no interfiere con la capacidad de la médula ósea para luchar contra la infección y no interfiere
 con la coagulación de la sangre.

25 Las propiedades físicas y bioquímicas nucleares del ^{117m}Sn han permitido su aplicación útil en medicina nuclear. El
 radioisótopo ^{117m}Sn posee un semivida relativamente corta de 14 días, una emisión gamma de 158 keV (87 %) y un
 alto rendimiento de electrones de conversión de corto alcance con energías de 126 keV (64 %), 152 keV (26 %) y
 129 keV (11 %).

30 La eficacia de un radioisótopo que emite partículas, tales como partículas beta, puede mejorarse si se aumenta la
 actividad específica de una construcción del radioisótopo y si una construcción puede diseñarse para dirigirse
 específicamente a un sitio de interés. Sin embargo, la actividad específica a menudo está limitada por los métodos
 de producción disponibles para el isótopo y el proceso de purificación posterior. Por lo tanto, existe una necesidad
 35 reconocida en la técnica para radionúclidos medicamente útiles con altas actividades específicas que son dirigibles y
 no tienen efecto o es pequeño en el tejido u órganos sanos.

Un método común para la producción del radioisótopo ^{117m}Sn es a través de un método "directo" en un reactor
 nuclear mediante reacciones de captura térmica de neutrones [$^{116}\text{Sn}(n,\gamma) ^{117m}\text{Sn}$] o mediante reacciones de
 40 dispersión inelástica de neutrones [$^{117}\text{Sn}(n,n',\gamma) ^{117m}\text{Sn}$]. Debido a que los átomos diana no radiactivos y los átomos
 del producto radiactivo no son separables químicamente, el ^{117m}Sn radiactivo se diluye con cantidades significativas
 del isótopo diana de estaño. Por lo tanto, este exceso de átomos de estaño no radiactivos actúa como un vehículo,
 que reduce inherentemente la actividad específica de la muestra. Con un ^{117}Sn enriquecido al 97 % o más como
 45 diana, se han logrado actividades específicas máximas de hasta aproximadamente 20 a aproximadamente 23 Ci/g
 usando neutrones térmicos, [$^{117}\text{Sn}(n,n',\gamma) ^{117m}\text{Sn}$]. Esto es considerablemente menor que la actividad específica
 teóricamente posible de aproximadamente 82.000 Ci/g, dejando de este modo mucho margen de mejora. Además,
 el isótopo ^{113}Sn de vida mucho más larga puede producirse a partir del método "directo" de neutrones térmicos con
 la impureza isotópica ^{112}Sn que ocurre de manera natural. El isótopo radiactivo ^{113}Sn tiene una semivida de 115 días
 50 y dos rayos de energía gamma más altos de 392 keV (64 %) y 255 keV (2 %). El radioisótopo ^{113}Sn generalmente se
 considera perjudicial para las aplicaciones en medicina nuclear, debido al potencial para la exposición prolongada
 del paciente a la radiación.

A la inversa, existen varios métodos conocidos de producción de ^{117m}Sn SVA. Por ejemplo, las reacciones que
 55 utilizan los átomos diana sin estaño pueden emplear reacciones inducidas por protones, inducidas por partículas de
 ^3He o inducidas por partículas α en dianas de cadmio e indio. Muchas reacciones, tales como $^{114}\text{Cd}(^3\text{He},\gamma)$,
 $^{114}\text{Cd}(\alpha,n)$, $^{116}\text{Cd}(^3\text{He}, 2n)$, $^{116}\text{Cd}(\alpha,3n)$, $^{115}\text{In}(d,\gamma)$, $^{115}\text{In}(^3\text{He},p)$ y $^{115}\text{In}(\alpha,pn)$, se conocen por conducir a la formación
 del ^{117m}Sn SVA, pero generalmente se acompañan de la producción de algunas cantidades del radioisótopo ^{113}Sn y
 otros subproductos.

60 Por otra parte, además de la forma de generación del radioisótopo, otro gran obstáculo con la producción de ^{117m}Sn
 SVA con alta actividad específica es la ausencia de un método eficaz para separar ^{117m}Sn del material diana.
 Separar eficazmente pequeñas cantidades de una especie deseada de una matriz mucho mayor, es decir la
 citorreducción, es notoriamente difícil usando métodos de separación convencionales, tales como cromatografía o
 extracción. Históricamente, este mismo aspecto de la purificación de radionúclidos ha provocado el uso de un
 65 vehículo, dando de este modo muestras con actividad específica reducida debido a la dilución por átomos diana no

radiactivos del vehículo.

Por lo tanto, en vista de lo anterior, existe una necesidad para la producción y aislamiento de ^{117m}Sn SVA de alta actividad específica aceptable para su uso en radiofármacos.

5 REEBELES ET AL: "Alpha induced reaction on ^{114}Cd and ^{116}Cd : An experimental study of excitation functions" NUCL. INSTR. AND METH. B, vol. 266, n.º 21, 19 de junio de 2008 (10-06-2008), páginas 4731-4737 divulga un método de preparación de una composición de ^{117m}Sn de alta actividad específica, comprendiendo el método exponer una capa diana enriquecida en ^{116}Cd a un haz de iones de partículas α con una energía cinética incidente de aproximadamente 30 MeV a aproximadamente 60 MeV para convertir una parte del ^{116}Cd en la capa diana en ^{117m}Sn .

Breve resumen

15 La presente invención proporciona un método que se caracteriza en que el método adicionalmente comprende disolver la capa diana para formar una solución intermedia que contiene el ^{117m}Sn y el ^{116}Cd , preparar una columna de resina de intercambio iónico, cargar la solución intermedia en la columna de resina de intercambio iónico, eluir el ^{117m}Sn y el ^{116}Cd de la columna de resina de intercambio iónico con una solución eluyente para separar al menos una parte del ^{117m}Sn de al menos una parte del ^{116}Cd ; y recoger al menos una parte de la solución eluyente descargada de la columna de resina de intercambio iónico para proporcionar un producto enriquecido en el ^{117m}Sn , en el que la resina de intercambio iónico se pretrata con un oxidante antes de cargar la solución intermedia en la columna de resina de intercambio iónico.

25 Los aspectos preferidos de la invención se exponen en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

30 Los dibujos adjuntos, que se incorporan en y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varias realizaciones de la invención y, junto con una descripción general de la invención dada anteriormente y la descripción detallada de las realizaciones dada a continuación, sirven para explicar las realizaciones de la invención.

La FIG. 1 es una vista en sección transversal de una diana simplificada.

La FIG. 2 es una vista en sección transversal de la capa diana como se muestra en la FIG. 1.

35 La FIG. 3 es una vista esquemática de un ciclotrón simplificado con disposiciones internas y externas de la diana.

Descripción detallada

40 El método y los procesos descritos en el presente documento proporcionan la generación y el aislamiento de composiciones de ^{117m}Sn SVA con rendimientos comercialmente viables y con altas actividades específicas que no se habían alcanzado por otros métodos conocidos en la técnica. En resumen, el proceso incluye preparar una o más dianas que comprenden una fina capa de cadmio enriquecido (^{116}Cd). La diana que comprende el ^{116}Cd enriquecido se irradia con un haz de partículas α para formar ^{117m}Sn . La capa de cadmio irradiada se disuelve en un ácido fuerte y la solución se somete a un proceso de purificación para separar el ^{117m}Sn deseado de la matriz de la diana irradiada.

45 La FIG. 1 representa una sección transversal de una diana **10** que comprende una fina capa de un material diana **12**, una capa de barrera opcional **13** y un sustrato **14**. La composición del material diana **12** se selecciona para que reaccione con partículas α que tienen energías que varían de 20 MeV a aproximadamente 60 MeV para formar radionúclidos adecuados para su uso en radiofármacos de diagnóstico o terapéuticos. En una realización, el cadmio enriquecido isotópicamente se usa para preparar ^{117m}Sn SVA de alta actividad específica. En una realización específica, el isótopo de cadmio enriquecido isotópicamente es ^{116}Cd , que puede someterse a la reacción nuclear $^{116}\text{Cd}(\alpha,3n)^{117m}\text{Sn}$ para producir ^{117m}Sn SVA de alta actividad específica.

50 El material diana **12** es preferentemente tan puro químicamente como sea comercialmente posible. El uso de un material diana que tiene una cantidad mínima de impurezas químicas facilita el aislamiento y la purificación posterior del radionúclido de interés. Para producir ^{117m}Sn SVA caracterizado por una alta actividad específica, el material diana debe tener una cantidad mínima de impurezas de vehículo (es decir, estaño) y/u otras impurezas químicas. Estos tipos de impurezas pueden ser difíciles de separar químicamente del producto. Por ejemplo, el material diana puede estar enriquecido en ^{116}Cd con una pureza elemental mayor del 99,9 % en peso y una pureza isotópica mayor del 98 % en peso.

65 El sustrato **14**, que soporta el material diana **12**, está compuesto preferentemente de un material que es químicamente inerte y separable del material diana **12** para permitir la recuperación y reciclaje del material diana **12**. Además, el material del que están compuestos la capa de barrera **13** y el sustrato **14** deben ser separables del radionúclido deseado producido durante la irradiación posterior. El sustrato **14** preferentemente tiene un punto de fusión y una conductividad térmica que es al menos aproximadamente igual al punto de fusión y la conductividad

térmica del material diana **12**. Un aspecto adicional a considerar para la capa de barrera **13** y el sustrato **14** es producir solo una cantidad mínima de subproductos radiactivos. El cadmio tiene un punto de fusión (p.f.) de 321 °C y una conductividad térmica (k) de 97 W/mK. En una realización, el sustrato se compone de cobre, que tiene un punto de fusión de 1085 °C y una conductividad térmica de 401 W/mK. En otras realizaciones, el sustrato **14** puede estar compuesto de aluminio (p.f. = 660 °C, $k = 237$ W/mK) o plata (p.f. = 961 °C, $k = 429$ W/mK). Además, la configuración (por ejemplo, forma, espesor, etc.) del sustrato **14** puede existir en muchas configuraciones geométricas. Generalmente, el sustrato **14** se moldea para facilitar su uso en un soporte diana particular y preferentemente es lo suficientemente fino para proporcionar un soporte mecánico adecuado al material diana **12** durante la irradiación.

Antes de formar una capa del material diana **12** en la superficie **14a** del sustrato **14**, pueden aplicarse una o más capas adicionales, tales como la capa de barrera **13** a la superficie **14a**. La capa de barrera **13** puede variar de solo unos pocos micrómetros a decenas de micrómetros en espesor. Las características útiles de la capa de barrera **13** pueden incluir servir como capa protectora al sustrato subyacente **14** durante la retirada posterior del material diana **12** mediante un mordiente. Esta característica inhibe la lixiviación del sustrato **14** en el mordiente cuando se retira el material diana **12**. Además, la capa de barrera **13** puede inhibir la absorción del material diana y el ^{117m}Sn producido en la superficie **14a** del sustrato **14**. Esta característica previene las pérdidas en la actividad. Por lo tanto, los materiales del ejemplo para la capa de barrera **13** son preferentemente inertes o cinéticamente lentos para hacerlos reaccionar con mordientes de ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico. Por ejemplo, la capa de barrera **13** puede prepararse a partir de materiales adecuados como níquel, rodio u oro.

La capa de barrera **13** y la capa de material diana **12** pueden formarse en la superficie **14a** mediante una variedad de métodos, tales como la electrodeposición. La electrodeposición se puede lograr mediante cualquier técnica de deposición conocida por los expertos en la materia para lograr la densidad de área deseada del material diana. Por ejemplo, la densidad de área del ^{116}Cd enriquecido que se galvaniza varía de aproximadamente 50 mg/cm² a aproximadamente 70 mg/cm². Como otro ejemplo, la densidad de área del ^{116}Cd enriquecido galvanizado es aproximadamente 55 mg/cm².

El espesor óptimo de la capa de ^{116}Cd enriquecido del material diana **12** puede variar dependiendo del material diana específico usado, la energía y corriente del haz de partículas cargadas, y la orientación del material diana **12** con respecto al haz durante la irradiación posterior. En general, sin embargo, el espesor, T , de la capa de material diana **12**, tal como se mide normal a la superficie **12a** del material diana **12**, preferentemente es suficiente para dar como resultado un espesor proyectado, T_{ef} , que es suficiente para minimizar la activación del material de soporte **14**. La optimización del espesor también puede tener en cuenta factores, tales como el coste por unidad de masa del material diana **12** y la eficiencia para la transferencia de calor del material diana **12** al sustrato **14** durante la irradiación. Como se representa en la **FIG. 2**, el espesor proyectado, T_{ef} , se refiere al espesor de la capa diana medido en la dirección del desplazamiento del haz de iones **16** que incide durante la irradiación. El espesor proyectado puede determinarse en base al espesor normal, t , y al ángulo θ en el que la superficie **12a** del material diana **12** se orienta en relación a la trayectoria del haz de iones **16**. Generalmente, para los ciclotrones, el ángulo θ puede variar entre aproximadamente 0,5° a aproximadamente 2° para las dianas posicionadas internamente y de aproximadamente 5° a aproximadamente 25° para las dianas posicionadas externamente.

El espesor óptimo de la capa de material diana puede determinarse calculando un espesor T suficiente para reducir la energía cinética del haz de partícula α a un nivel deseado en el lado de salida del material diana **12**. Como se ha indicado anteriormente, la activación excesiva del material de soporte **14**, así como cualquier capa de barrera, si está presente, preferentemente se minimiza. Por ejemplo, en una realización, la energía cinética del haz de partículas α se reduce a aproximadamente 20 MeV en el lado de salida del material diana **12**. A la vista de la misma, el espesor eficaz, T_{ef} , es de aproximadamente 300 μm a aproximadamente 450 μm , que corresponden a un espesor, T , de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 80 μm para un ángulo θ de incidencia del haz de iones de partículas α igual a 10° y una energía cinética de 47,3 MeV. Estos intervalos pueden variar en base a otros factores, tales como los costes del material, consideraciones de transferencia de calor y rendimiento total del proceso.

La diana **10**, mientras se irradia, se enfría mediante un flujo de medio refrigerante. La temperatura y la velocidad del flujo del medio refrigerante se controlan para mantener la temperatura de la superficie de la capa diana expuesta **12a** a menos de aproximadamente 200 °C. Por ejemplo, la temperatura de la superficie de la capa diana expuesta **12a** está entre 150 °C y 200 °C. Puede conectarse un sensor de flujo con el acelerador de modo que el acelerador se apaga si el flujo de medio refrigerante se reduce por debajo de un valor de referencia predeterminado.

El material diana **12** se irradia con un haz de iones positivos del acelerador, en este caso partículas α , para formar el radionúclido de interés. El diseño del acelerador de partículas puede incluir, por ejemplo, aceleradores orbitales tales como ciclotrones, o aceleradores lineales.

En referencia a la **FIG. 3**, la irradiación de una diana puede lograrse usando un ciclotrón **20**. El ciclotrón **20** acelera las partículas α en una trayectoria en espiral **22** dentro de dos cilindros o des metálicos planos semicirculares **24**, que se colocan en una cámara de vacío plana **26** para producir el haz de iones **16**. Los dos des **24** se conectan a

una tensión alterna de alta frecuencia (no mostrada). Los des **24** y la cámara de vacío **26** se colocan entre los dos polos de un imán (no mostrado) de manera que el campo magnético funcione sobre las partículas α que componen el haz de iones **16** para obligarlo a trayectorias en espiral plana **22** dentro de los des **24**. En el espacio **30** entre los des **24**, las partículas α experimentan una aceleración debido a la diferencia de potencial entre los des **24**. El haz de iones **16** que se origina en la fuente de iones en el centro del ciclotrón **20**, y al igual que la espiral de iones hacia el exterior en los des **24** adquieren un aumento constante de energía por cada paso a través del espacio entre los des **24**. Puede haber dos localizaciones generales para una diana del haz interna; la diana puede colocarse o antes o después del electrodo deflector **32**. La diana **10'** puede localizarse o dentro de la cámara de vacío **26** antes del electrodo deflector **32** o después de la extracción del haz de iones **16** de la trayectoria en espiral **22** mediante un electrodo deflector **32** en una cámara evacuada, como se representa mediante la diana **10**.

El haz de iones **16** puede generarse en un acelerador de baja o media energía, que, como se usa en el presente documento, incluye aceleradores capaces de generar un haz de iones de partículas α que tienen energías cinéticas de incidencia en un intervalo de aproximadamente 30 MeV a aproximadamente 60 MeV y una corriente de haz de iones en un intervalo de al menos aproximadamente 10 μ A.

Sin embargo, no es necesario que el acelerador sea capaz de generar un haz de iones en el intervalo de energía y el intervalo de corriente completos. El acelerador pueden ser capaz de generar energías de haz de iones en exceso de 60 MeV, el acelerador proporcionado también es capaz de generar haces de iones en el intervalo de aproximadamente 30 MeV a aproximadamente 60 MeV. La corriente del haz de iones útil para cualquier realización específica de esta invención no se limita a cualquier cantidad específica. En su lugar, la corriente del haz de iones a una energía o intervalo de energía particulares generalmente estará limitada por las capacidades del acelerador y/o por las consideraciones de transferencia de calor. Además, la corriente del haz de iones puede ser suficiente para producir una cantidad de radionúclidos (como se mide en Curies) que es suficiente para su uso clínico en formación de imágenes o agentes terapéuticos o composiciones radiofarmacéuticas.

El haz de iones **16** puede incidir en la diana **10** sobre un área de incidencia que coincide considerablemente, pero que es ligeramente menor que, el área de superficie de la capa diana. Tanto el área de superficie de la capa diana y el área de incidencia o de impacto del haz de iones correspondiente son preferentemente tan pequeñas como sea posible dentro de las consideraciones de transferencia de calor. Por ejemplo, el área de superficie de la capa diana puede ser 7,5 cm x 2,5 cm, 11 cm x 2 cm, o 12,4 cm x 1,6 cm.

La cantidad de tiempo en la que se irradia la diana **10** puede ser variable. La irradiación del núclido diana en una corriente de haz de iones particular generalmente puede continuarse durante un tiempo suficiente para generar las cuantías o cantidades deseadas de radioactividad del radionúclido de interés que son suficientes para su uso en la preparación de agentes o composiciones de radiodiagnóstico y radioterapéuticas adecuadas para aplicaciones clínicas. El tiempo requerido variará dependiendo de la reacción nuclear que se efectúa, la energía del haz de iones y la corriente del haz de iones. Normalmente, el tiempo de irradiación puede variar entre 4 a 24 horas.

En general, la actividad específica de la composición de ^{117m}Sn al final del bombardeo excede significativamente el punto cercano a la saturación proporcionado por el método "directo", de aproximadamente 20 a aproximadamente 23 Ci/g de Sn, como se ha descrito anteriormente. Para ser viable comercialmente, el bombardeo con partículas α de una diana de ^{116}Cd enriquecido debe proporcionar una actividad específica de la composición de ^{117m}Sn de más de 100 Ci/g de Sn al final del bombardeo (EOB). En un ejemplo, la actividad específica puede ser de aproximadamente 500 Ci/g a aproximadamente 25.000 Ci/g de Sn al EOB. Como otro ejemplo, la actividad específica puede ser de aproximadamente 800 Ci/g a aproximadamente 20.000 Ci/g de Sn al EOB. Como otro ejemplo más, la actividad específica puede ser de aproximadamente 1.000 Ci/g a aproximadamente 5.000 Ci/g de Sn al EOB.

La propia naturaleza de la radioactividad puede afectar a la actividad específica del producto ^{117m}Sn SVA. Tras terminar el bombardeo con partículas α de la capa diana **12**, la producción de ^{117m}Sn de ^{116}Cd termina. Mientras tanto, el ^{117m}Sn se desintegra continuamente con una semivida de 14,0 días a ^{117}Sn estable. Por consiguiente, la desintegración radioactiva afecta a la actividad específica del producto aislado final. Además, debe considerarse el tiempo de demora desde el EOB al procesamiento, el tiempo para llevar a cabo un método de purificación, la preparación de la muestra, el tiempo de entrega, etc. en cualquier determinación de la actividad específica después del EOB.

Tras la irradiación, la diana **10** se graba mediante una solución de ácido fuerte para disolver la capa diana **12**, separando de este modo la capa diana **12** del sustrato **14** y produciendo una solución intermedia que contiene ^{116}Cd , ^{117m}Sn , otros radionúclidos generados en la matriz diana y otras posibles impurezas, tales como níquel, hierro, plomo, el material de la capa de barrera o el material del sustrato. Esta solución intermedia puede tratarse con otros reactivos, tales como agentes precipitantes, oxidantes, o ligandos, tales como agentes quelantes, para facilitar la purificación. Los ácidos fuertes pueden incluir, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico o ácido bromhídrico. Los reactivos para el tratamiento pueden incluir, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, agua de bromo, bromatos o perácidos. La capa diana **12** puede disolverse en ácido clorhídrico y tratarse con peróxido de hidrógeno.

Alternativamente, la solución intermedia puede evaporarse a sequedad o hasta casi sequedad ante de la purificación.

5 Para su uso como agente farmacéutico, el radionúclido debe presentar algunas reglas generales de pureza. De por sí, la purificación química de la solución intermedia que comprende ^{117m}Sn puede lograrse mediante una variedad de estrategias para proporcionar un producto enriquecido en ^{117m}Sn y reducido en cadmio y otras impurezas. La destilación, precipitación, extracción, o la cromatografía en columna de intercambio iónico son generalmente todos los métodos aplicables para aislar un producto enriquecido en ^{117m}Sn con una pureza farmacéutica adecuada. Puede lograrse la purificación por destilación utilizando la mayor presión de vapor del SnCl_4 en relación con los cloruros de cadmio y otros elementos presentes en la matriz diana. La co-precipitación con otros metales, tales como hierro, puede usarse para aislar estaño. Las extracciones líquido-líquido pueden llevarse a cabo usando dos disolventes inmiscibles, tales como hexona y soluciones acuosas. La cromatografía en columna puede ser eficaz usando resinas de intercambio iónico como fase estacionaria.

15 La cromatografía de intercambio iónico es adecuada para alcanzar la pureza deseada de ^{117m}Sn . La resina de intercambio iónico usada para formar una columna de separación puede tratarse con un oxidante antes de su uso. Por ejemplo, una mezcla de la resina de intercambio iónico, suspendida en un disolvente adecuado, puede tratarse con una solución oxidante, formando de este modo una resina pretratada. El pretratamiento de la resina puede inhibir la actividad reductora de una resina de intercambio iónico. Por ejemplo, sin este pretratamiento, una especie Sn^{4+} en la muestra puede reducirse a una especie Sn^{2+} por la resina de intercambio iónico, que después puede volverse difícil de eluir de la resina. Desde una perspectiva termodinámica, el reactivo oxidante o de oxidación debe tener al menos un potencial de reducción convencional que es más positivo que 0,15 V, el potencial de reducción de Sn^{4+} a Sn^{2+} . En una realización, el bromato, que tiene un potencial de reducción convencional de aproximadamente 1,4 V, se usa para pretratar la resina de intercambio iónico.

25 En un ejemplo, la resina AG1X4, disponible en el mercado de Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, se suspende en ácido clorhídrico 9 N para formar una mezcla. Mientras se agita la suspensión de resina, se añade NaBrO_3 sólido a la resina pretratada. Más tarde, puede prepararse una columna con la resina de intercambio iónico con la resina pretratada.

30 La muestra de la capa diana disuelta puede cargarse en la columna con la resina pretratada y eluirse con una fase móvil apropiada, tal como HNO_3 0,1 N u otras soluciones diluidas de ácidos fuertes. Las fracciones de la fase móvil eluidas pueden recogerse, como se lleva a cabo comúnmente por los expertos en la materia. Tras la elución, las fracciones que contienen el producto enriquecido en ^{117m}Sn pueden concentrarse antes de utilizar el radioisótopo para los fines terapéuticos o de formación de imágenes. Cualquiera de las fracciones que contienen ^{117m}Sn con una pureza insuficiente, tales como las contaminadas con material de sustrato o material diana, pueden recogerse, concentrarse y someterse a otro proceso de purificación. Los productos enriquecidos en ^{117m}Sn SVA preparados de acuerdo con las realizaciones de la invención tienen actividades específicas inalcanzables previamente por el método "directo" y con niveles de pureza adecuados para usos médicos, tales como composiciones radiofarmacéuticas o de formación de imágenes.

45 Debe tenerse en cuenta, que la actividad específica de un producto enriquecido en ^{117m}Sn es en función de la actividad específica que existe al final del bombardeo, el tiempo que ha transcurrido desde el final del bombardeo, cualquier introducción de estaño frío en la muestra durante el procesamiento y las combinaciones de los mismos. Por lo tanto, en vista de la naturaleza de la desintegración radioactiva, es ventajoso limitar el tiempo entre el final del bombardeo y el uso real. Si es deseable una muestra que posee una actividad específica de un cierto intervalo, entonces debe considerarse la demora tras el bombardeo, el tiempo de procesamiento y el tiempo de entrega.

50 La alta actividad específica del producto ^{117m}Sn SVA preparado de acuerdo con las realizaciones de la invención puede ser útil para los fines terapéuticos o de diagnóstico. Las composiciones radiofarmacéuticas pueden prepararse usando la alta actividad específica del producto ^{117m}Sn SVA en combinación con ligandos, tales como moléculas quelantes o dirigidas. Por ejemplo, el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) o ácido dietileno triamino pentaacético (DTPA) pueden usarse para formar composiciones radiofarmacéuticas con una alta actividad específica de ^{117m}Sn SVA.

55 Como se usa en el presente documento, un ligando puede ser un átomo, ion, molécula que se une a un metal central, y generalmente implica la donación puntual de uno o más de sus electrones. La unión metal-ligando puede variar de covalente a más iónico. Además, el orden de la unión metal-ligando puede variar entre uno y tres. Los quelantes son ligandos bi- o multidentados y a menudo son compuestos orgánicos. Un quelante forma un complejo quelante con un metal a través de un proceso conocido como formación de complejos, en el que el ion metálico se une a dos o más átomos del agente quelante. Una molécula dirigida es un tipo de ligando que demuestra una afinidad o selectividad hacia una diana biológica deseada. Las dianas biológicas pueden incluir tipos celulares específicos, receptores, antígenos y similares. Las moléculas dirigidas ejemplares incluyen otros tipos de ligando, tales como proteínas, anticuerpos, etc. En algunos casos, un ligando farmacéutico puede ser una estructura compleja derivada de la combinación de dos o más especies de ligando, tales como un anticuerpo unido covalentemente a un quelante.

La carga metálica es un aspecto adicional que debe considerarse cuando la alta actividad específica del producto ^{117m}Sn SVA, preparado de acuerdo con las realizaciones de la presente invención, se usa para preparar una composición radiofarmacéutica. Los niveles excesivos de impurezas metálicas, tales como cadmio, pueden competir con, interferir con o inhibir la unión deseada de un ligando al ^{117m}Sn . Además, debe entenderse que el nivel de impurezas metálicas puede variar dependiendo del método de purificación elegido. En una realización, el producto enriquecido en ^{117m}Sn SVA tiene una concentración de cadmio de menos de 5.000 mg/l y una relación de la masa de Cd a la masa de Sn de menos de 15.000:1. En otra realización, el producto enriquecido en ^{117m}Sn SVA tiene una concentración de cadmio de menos de 1.000 mg/l y una relación de la masa de Cd a la masa de Sn de menos de 1.000:1. En otra realización más, el producto enriquecido en ^{117m}Sn SVA tiene una concentración de cadmio de menos de 50 mg/l y una relación de la masa de Cd a la masa de Sn de menos de 100:1.

Es conveniente medir un nivel de impurezas metálicas en relación a la cantidad de ^{117m}Sn , medido en milicurios (mCi), en el producto de ^{117m}Sn SVA de alta actividad específica. Las impurezas metálicas pueden incluir, pero sin limitación cadmio, hierro, cobre, plomo, níquel y cinc. Por ejemplo, una muestra de alta actividad específica del producto ^{117m}Sn SVA adecuada para su uso en una composición radiofarmacéutica, preparada de acuerdo con las realizaciones de la presente invención, ha tenido un contenido de cadmio de menos de 20 $\mu\text{g/mCi}$, un contenido de hierro de menos de 2 $\mu\text{g/mCi}$ y cada uno de los otros metales presentes en la muestra han sido de menos de 3 $\mu\text{g/mCi}$, por especie.

Una composición radiofarmacéutica adecuada, ^{117m}Sn (Sn^{4+}) DTPA (ácido dietilén triamino pentaacético), que es útil para el tratamiento de los tumores óseos y el dolor asociado con el cáncer de huesos, puede prepararse usando la alta actividad específica del producto ^{117m}Sn SVA como se divulga en el presente documento. Tras la purificación mediante cromatografía en columna de intercambio iónico, las fracciones que contienen el producto enriquecido en ^{117m}Sn pueden concentrarse a sequedad y el residuo disolverse en una cantidad mínima de ácido clorhídrico concentrado para formar una solución de $^{117m}\text{SnCl}_4$. Puede añadirse un agente reductor, tal como estaño metálico frío, para reducir el estado de oxidación Sn^{4+} al Sn^{2+} , formando así una solución de $^{117m}\text{SnCl}_2$. El DTPA sólido puede añadirse a esta solución de $^{117m}\text{SnCl}_2$ en una cantidad molar de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, DTPA a $^{117m}\text{SnCl}_2$. Por ejemplo, la cantidad molar de DTPA a $^{117m}\text{SnCl}_2$ puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,2. Tras permitir al DTPA hacerle reaccionar con $^{117m}\text{SnCl}_2$ para formar ^{117m}Sn (Sn^{2+}) DTPA, la solución puede oxidarse de ^{117m}Sn (Sn^{2+}) DTPA a ^{117m}Sn (Sn^{4+}) DTPA, o mediante la exposición al aire o mediante el tratamiento con un agente oxidante, tal como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno. El complejo ^{117m}Sn (Sn^{4+}) DTPA puede aislarse como un sólido.

El complejo sólido ^{117m}Sn (Sn^{4+}) DTPA puede disolverse en agua y opcionalmente calentarse, por ejemplo en un baño de agua hirviendo, para facilitar adicionalmente la formación de complejos. La temperatura debe ser suficiente para facilitar la formación de complejos, sin destruir el producto deseado. Los ejemplos de dichos intervalos de temperatura son como los que se logran en un baño de agua hirviendo preferentemente entre aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C. Si se lleva a cabo una etapa de calentamiento, la solución de ^{117m}Sn (Sn^{4+}) DTPA puede enfriarse a aproximadamente temperatura ambiente antes de su uso. El pH de la solución que contiene ^{117m}Sn (Sn^{4+}) DTPA puede ajustarse a entre aproximadamente 3 a aproximadamente 5, preferentemente entre aproximadamente 4 a aproximadamente 4,5. La solución puede recalentarse y enfriarse.

La composición farmacéutica resultante ^{117m}Sn (Sn^{4+}) DTPA puede tener una relación molar de DTPA a ^{117m}Sn (Sn^{4+}) de entre de aproximadamente 3 a aproximadamente 1. Es decir, en la composición farmacéutica, por cada mol de ^{117m}Sn (Sn^{4+}) (o estaño total) habrá de aproximadamente uno a aproximadamente tres moles de DTPA, o bien quelado a ^{117m}Sn (Sn^{4+}) o en forma no quelada. Por ejemplo, la composición farmacéutica resultante ^{117m}Sn (Sn^{4+}) DTPA puede contener de aproximadamente uno a aproximadamente 1,2 moles de DTPA por cada mol de ^{117m}Sn (Sn^{4+}).

La composición farmacéutica ^{117m}Sn (Sn^{4+}) DTPA opcionalmente puede incluir la adición de un vehículo isotónico tal como una inyección de cloruro sódico, una inyección de ringer, una inyección de dextrosa, una inyección de dextrosa y cloruro sódico, una inyección de ringer lactato, u otro vehículo como se conoce en la técnica. La composición farmacéutica también puede incluir la adición de estabilizantes, conservantes, tampones, u otros aditivos conocidos por los expertos en la materia.

Las siguientes descripciones sirven para proporcionar realizaciones ejemplares de la invención. A menos que se especifique lo contrario, todos los reactivos son de alta pureza, calidad analítica o reactivos de calidad para HPLC que están disponibles de fuentes comerciales. El ^{116}Cd altamente enriquecido, (cadmio > 99,9 % en peso, % isotópico de cadmio 116 > 98,4) se ha adquirido de Trace Sciences International Inc. Wilmington, DE. La actividad específica (Ci/g) del ^{117m}Sn SVA producido en el ciclotrón se ha determinado mediante un detector Ge de alta pureza. La pureza química, incluyendo el contenido de otros metales, se ha determinado mediante análisis por plasma de acoplamiento inductivo (ICP) en un Varian VistaPro ICP-OES.

Ejemplo 1

PREPARACIÓN DE LA DIANA - Una solución de ^{116}Cd altamente enriquecido se preparó disolviendo 2 gramos de ^{116}Cd altamente enriquecido en 60 ml de ácido sulfúrico 0,6 N. La solución se colocó en una celda de deposición, en contacto con una diana de cobre limpia. Se conectó una fuente de alimentación a la solución diana y al electrodo de la solución de tal manera que el terminal negativo se unió a la diana y el terminal positivo se unió al electrodo de la solución. La corriente se estableció en un intervalo de aproximadamente 60 mA a aproximadamente 100 mA y la diana se depositó en un periodo de aproximadamente 3 horas. Periódicamente, el proceso se detuvo para determinar la masa de ^{116}Cd depositada en la diana hasta que se alcanzó una masa de aproximadamente 1,1 g a aproximadamente 1,2 g. La diana electrodepositada de ^{116}Cd se almacenó en un desecador a vacío hasta su uso.

PRODUCCIÓN DE $^{117\text{m}}\text{Sn}$ SVA - La irradiación se llevó a cabo con 47,3 MeV de partículas α en el ciclotrón MC50 en la University of Washington Medical Center en Seattle, WA. Inicialmente se usaron bajas corrientes de haz para evaluar la actividad, actividad específica y mezcla de subproductos. Tras el bombardeo, se permitió a la diana irradiada descansar para permitir a los productos de vida corta desintegrarse aparte, después la muestra se midió con un detector Ge de alta pureza para determinar la actividad. En este momento, el $^{117\text{m}}\text{Sn}$ es el producto radiactivo poderosamente dominante. Los otros únicos productos radiactivos significantes en el material diana de cadmio irradiado eran ^{115}Cd , ^{111}In y en un grado menor, $^{115\text{m}}\text{Cd}$. El ^{113}Sn y otros subproductos estaban en el límite de detección, estando por debajo del 0,1 %.

Posteriormente, se realizaron irradiaciones más largas (hasta 12 h) con el aumento de las corrientes de haz de hasta 91 μA , sin ninguna pérdida sustancial de material diana. Se encontró que los rendimientos eran lineales con el haz integrado, normalmente en la región de 170 $\mu\text{Ci}/\mu\text{A h}$. Una irradiación típica de 10 h a 70 μA produjo aproximadamente 120 mCi. El intervalo de actividad específica normalmente era de entre aproximadamente 1.000 a aproximadamente 5.000 Ci/g al final del bombardeo (EOB) aunque se midieron valores tan altos como aproximadamente 23.000 Ci/g (EOB) en el producto radioquímico final. Unos números variables de actividad específica pueden resultar incluso de cantidades traza de estaño del ambiente que se introducen inadvertidamente durante el procesamiento químico.

SEPARACIÓN MEDIANTE CROMATOGRAFÍA DE INTERCAMBIO IÓNICO - Tras la irradiación, el $^{117\text{m}}\text{Sn}$ se separó del material diana y otros contaminantes usando una columna de resina de intercambio iónico. Se retiraron 1,1 gramos de la capa diana de cadmio irradiado del material de soporte de cobre disolviéndolo en aproximadamente 100 ml de ácido clorhídrico 4 N calentado a 60 °C. La capa diana se disolvió durante un periodo de grabado de 1,5 horas. Se tuvo cuidado de minimizar la exposición del material de soporte de cobre a la solución de ácido. Después la solución resultante se evaporó hasta casi sequedad a 60 °C usando evaporación asistida por sopladores. El HNO_3 concentrado se introdujo durante la evaporación para asegurar la conversión de todas las especies de estaño al estado de oxidación +4. El residuo se disolvió en 20 ml de HNO_3 concentrado y 5 ml de H_2O_2 al 30 %, seguido de evaporación hasta casi sequedad y la redisolución en un mínimo de HCl 9 N. Después la solución resultante se cargó en una columna de resina de intercambio iónico que comprendía resina AG1X4 (tamaño de columna = columna de 3 cm x 50 cm, 160 gramos de resina BioRad AG1-X4 suspendida en 100 ml de HCl 9 N a la que se añadió 16 gramos de NaBrO_3 sólido) pretratada con 250 ml de HCl 9 N a una velocidad de flujo por gravedad. El orden de elución de los principales constituyentes era cobre, estaño y cadmio, respectivamente. La fracción que contenía cobre se eluyó en los primeros 150 ml a 200 ml de HNO_3 0,1 N pasados a través de la columna. Cuando se detectó la actividad del $^{117\text{m}}\text{Sn}$, las fracciones que contenían estaño se recogieron en una elución de 500 ml a 600 ml para recuperar aproximadamente el 80 % de la actividad del $^{117\text{m}}\text{Sn}$. El 20 % restante de la actividad del $^{117\text{m}}\text{Sn}$ se eluyó en 400 ml de HNO_3 0,1 N, acompañado por un avance de cadmio. Esta fracción de $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -cadmio puede someterse a una segunda purificación en una columna de intercambio iónico para maximizar el aislamiento del $^{117\text{m}}\text{Sn}$. Las fracciones que contenían $^{117\text{m}}\text{Sn}$ se concentraron hasta casi sequedad en una evaporación asistida por secadores, mientras se llevó a cabo un reemplazo del HCl con 80 ml de HCl 8 N para asegurar la conversión de la especie $^{117\text{m}}\text{Sn}^{4+}$ a la $^{117\text{m}}\text{SnCl}_4$. El residuo resultante se disolvió en aproximadamente 1 ml de HCl 1 N para proporcionar un producto enriquecido en $^{117\text{m}}\text{Sn}$ como una muestra de 1,0 ml que contenía 31,3 mCi de $^{117\text{m}}\text{Sn}$ que tenía una actividad específica de 10.200 Ci/g de Sn con 0,1 % en actividad de ^{113}Sn . Este producto enriquecido en $^{117\text{m}}\text{Sn}$ SVA tenía una concentración de cadmio de aproximadamente 1 mg/l y tenía una relación en masa de Cd a Sn de menos de 1:1.

SEPARACIÓN MEDIANTE EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO (no de acuerdo con la invención) - Tras la irradiación, el $^{117\text{m}}\text{Sn}$ se separó del material diana y otros contaminantes mediante extracción líquido-líquido. Se retiraron 1,1 gramos de capa diana de cadmio irradiado del material de soporte de cobre disolviéndolo en aproximadamente 100 ml de ácido clorhídrico 4 N calentado a 60 °C. La capa diana se disolvió durante un periodo de grabado de 1,5 horas. Se tuvo cuidado de minimizar la exposición del material de soporte de cobre a la solución de ácido. La solución resultante se extrajo mezclándola con 3 x 20 ml de hexona (4-metil-penta-2-ona) que se había pre-equilibrado con HCl 2 N. Las capas orgánicas que contenían la masa del $^{117\text{m}}\text{Sn}$ se combinaron y después se re-extrajeron con 3 x 20 ml de HCl 0,05 N. Las capas acuosas de re-extracción se combinaron juntas, se evaporaron hasta casi sequedad en una evaporación asistida por secadores y el residuo resultante se redisolvió en aproximadamente 40 ml de HCl 2 N y se repitió el procedimiento de extracción con hexona. Las capas combinadas de re-extracción se evaporaron hasta casi sequedad en una evaporación asistida por secadores y el residuo resultante se redisolvió en

aproximadamente 2 ml de HCl 6 N para proporcionar una muestra de 2,1 ml que contenía 14,3 mCi de ^{117m}Sn que tenía una actividad específica de 15.580 Ci/g de Sn con menos del 0,1 % en actividad de ^{113}Sn . Este producto enriquecido en ^{117m}Sn SVA tenía una concentración de cadmio de menos de 570 mg/l y tenía una relación en masa de Cd a Sn de aproximadamente 1.300.

5 Si bien se han descrito varias realizaciones de la invención en considerable detalle, surgirán fácilmente para los expertos en la materia ventajas y modificaciones adicionales. La invención en sus aspectos más amplios, no se limita por lo tanto a los detalles específicos, los métodos representativos y los ejemplos ilustrativos mostrados y descritos.

10

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de una composición de ^{117m}Sn de alta actividad específica, comprendiendo el método exponer una capa diana (12) enriquecida en ^{116}Cd a un haz de partículas α (16) con una energía cinética incidente de aproximadamente 30 MeV a aproximadamente 60 MeV para convertir una parte del ^{116}Cd en la capa diana (12) en ^{117m}Sn , **caracterizado por que** el método adicionalmente comprende disolver la capa diana (12) para formar una solución intermedia que contiene el ^{117m}Sn y el ^{116}Cd , preparar una columna de resina de intercambio iónico, cargar la solución intermedia en la columna de resina de intercambio iónico, eluir el ^{117m}Sn y el ^{116}Cd de la columna de resina de intercambio iónico con una solución eluyente para separar al menos una parte del ^{117m}Sn de al menos una parte del ^{116}Cd ; y recoger al menos una parte de la solución eluyente descargada de la columna de resina de intercambio iónico para proporcionar un producto enriquecido en el ^{117m}Sn , donde la resina de intercambio iónico se pretrata con un oxidante antes de cargar la solución intermedia en la columna de resina de intercambio iónico.
2. El método de la reivindicación 1 donde la resina de intercambio iónico se pretrata con el oxidante para formar una resina de intercambio iónico pretratada, y la columna de resina de intercambio iónico se prepara con la resina de intercambio iónico pretratada.
3. El método de la reivindicación 2 donde el oxidante comprende una sal de bromato.
4. El método de la reivindicación 2 donde el oxidante comprende bromato de sodio.
5. El método de la reivindicación 1 donde una relación en masa de todos los isótopos de Cd en el producto a todos los isótopos de Sn en el producto es de menos de 15.000:1.
6. El método de la reivindicación 1 donde una actividad específica del ^{117m}Sn en el producto es mayor de 100 Ci/g.
7. El método de la reivindicación 1 donde el ^{117m}Sn en el producto tiene una actividad específica que varía de aproximadamente 500 Ci/g a aproximadamente 25.000 Ci/g.
8. El método de la reivindicación 1 donde el ^{117m}Sn en el producto tiene una actividad específica que varía de aproximadamente 1.000 Ci/g a aproximadamente 5.000 Ci/g.

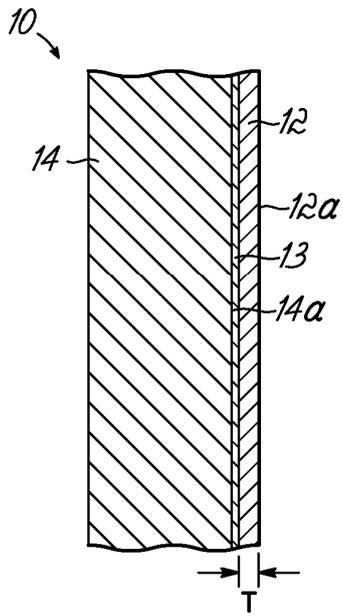


FIG. 1

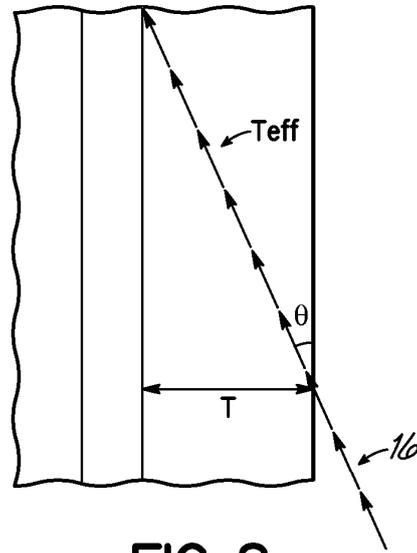


FIG. 2

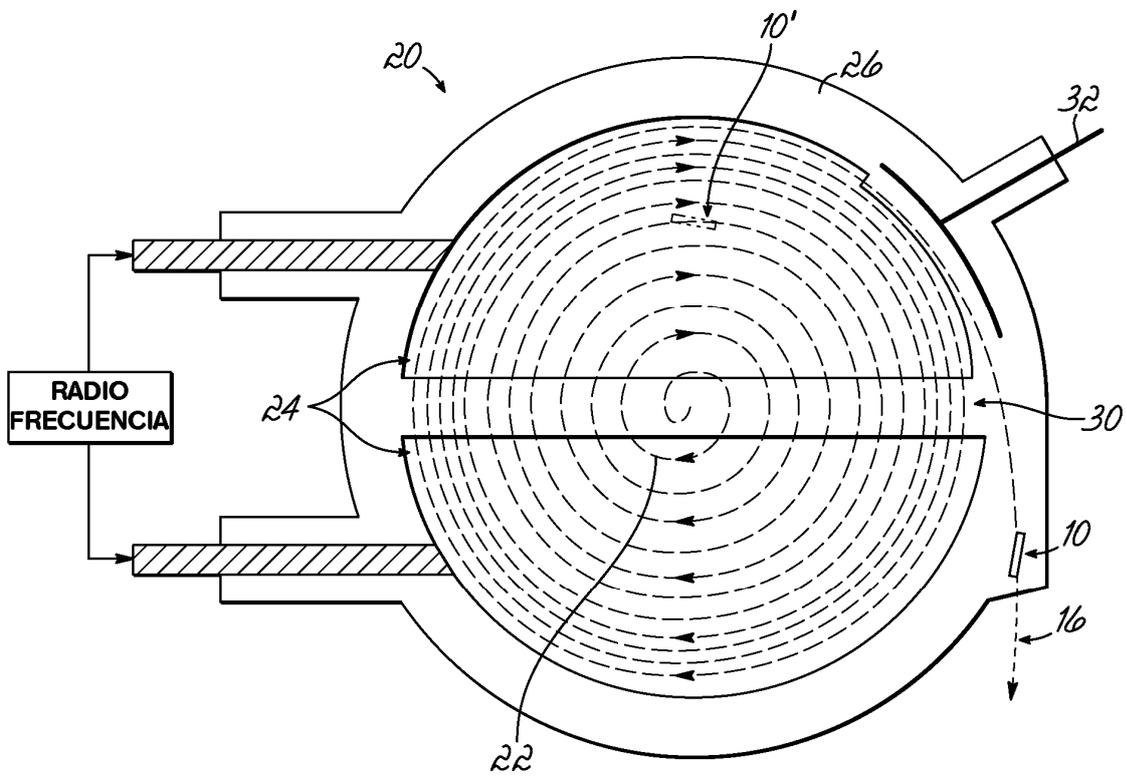


FIG. 3