

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 256**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

G21G 1/00 (2006.01)

G21G 4/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2006 E 06753569 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 1899983**

54 Título: **Dispositivo y procedimiento de producción de una cantidad reducida de un compuesto de sustancias radiactivas**

30 Prioridad:

07.07.2005 DE 102005031920

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

06.07.2016

73 Titular/es:

**ITM ISOTOPEN TECHNOLOGIEN MÜNCHEN AG
(100.0%)
Lichtenbergstrasse 1
85748 Garching, DE**

72 Inventor/es:

**SONNENHOL, JULIAN, BERND;
EURSCH, ANDREAS;
HARFENSTELLER, MARK;
SCHILP, MICHAEL;
BUCK, OLIVER;
EHRENFRIED, LISA, MARIA y
NIKULA, TUOMO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 576 256 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

Dispositivo y procedimiento de producción de una cantidad reducida de un compuesto de sustancias radiactivas.

5 La presente invención se refiere a un dispositivo para producir una cantidad reducida de un compuesto de sustancias radiactivas y en particular de una cantidad reducida de biomoléculas radiomarcadas, así como a un procedimiento de producción correspondiente.

10 En el ámbito clínico se utilizan isótopos radiactivos tanto en aplicaciones terapéuticas como también diagnósticas.

15 La radiación radiactiva emitida por los isótopos se utiliza para el tratamiento de cáncer, para terapia contra el dolor y para el tratamiento de heridas. Para ello se introducen isótopos radiactivos de modo diferente en el organismo. Existen posibilidades basadas en agentes intercambiadores de materia orgánicos, tales como por ejemplo azúcar o anticuerpos, la inyección en cavidades corporales, la incorporación en una envoltura no orgánica sellada, como una aguja, una cápsula o un catéter. A este respecto se utilizan isótopos con una semivida y un tipo de radiación adecuados e intervalos de radiación en particular lo más cortos posible.

20 En aplicaciones diagnósticas los isótopos radiactivos posibilitan, por ejemplo, en procedimientos de obtención de imágenes, la visualización de procesos metabólicos y la localización específica de tipos celulares individuales. Para ello se incorporan los isótopos en moléculas implicadas en el metabolismo o se acoplan a proteínas adecuadas tales como anticuerpos monoclonales. Para minimizar en lo posible la carga al paciente se pretenden tasas de dosificación pequeñas así como una semivida muy corta de unos pocos días, horas o minutos.

25 Para la producción de medicamentos marcados con isótopos radiactivos deben llevarse a cabo procesos químico-físicos en condiciones controladas. Debido a las propiedades de desintegración de los isótopos es necesaria una producción de medicamentos de este tipo en la vecindad del sitio de administración, tal como, por ejemplo, una clínica. Actualmente se realiza la producción de medicamentos de este tipo en clínicas a menudo con conexiones por tubos flexibles conectables y muchos componentes individuales. Una construcción de este tipo, no obstante, se utiliza a menudo solo para la producción de una única dosis de medicamento individualizada para un paciente y debe adaptarse o modificarse para cada utilización del procedimiento de producción, tal como, por ejemplo, para la producción de otro medicamento para otro paciente. Para ello son necesarias intervenciones manuales, que pueden estar asociadas a una carga radiactiva del personal de servicio. También puede producirse la contaminación del personal durante la manipulación de sustancias a lo largo del proceso de producción.

35 Además, antes o después de cada producción de un medicamento es necesaria una esterilización y una limpieza de numerosos componentes individuales, tales como, por ejemplo, de tubos flexibles y de recipientes, con lo que aumentan los costes de producción de los medicamentos. También puede ser necesaria la eliminación de algunos componentes individuales, con lo que también aumentan los costes.

40 En muchos casos son necesarias únicamente cantidades reducidas de menos de 10 ml de un determinado medicamento que contiene isótopos radiactivos y, de forma correspondiente, cantidades reducidas de sustancias de partida. La manipulación manual y la dosificación exacta de este tipo de cantidades muy pequeñas son a menudo difíciles de realizar. Por lo tanto, en general, se producen cantidades más grandes, más manejables, de un medicamento, que superan la cantidad necesaria para la administración a un paciente. Sin embargo, debido a la producción individualizada, no puede utilizarse posteriormente, en la mayor parte de los casos, el resto no administrado y este debe eliminarse, lo que también produce un aumento de los costes.

50 La producción manual practicada actualmente es también desventajosa, debido a inexactitudes en la medición, en particular, de cantidades reducidas de sustancias.

El documento W02004/093652A2 divulga un microrreactor con varios microcanales que posibilitan una manipulación de volúmenes extremadamente pequeños de líquidos en el orden de fl a µl.

55 El documento US 4.853.546 divulga un dispositivo de envasado automático para isótopos radiactivos.

El documento WO 98/22625 A1 divulga un microdispositivo para la amplificación isotérmica de ácidos nucleicos.

60 El documento WO00/79285 A2 divulga un dispositivo para la realización de análisis y procedimientos microanalíticos y microsintéticos. Se divulga una plataforma de microsistema y un dispositivo de micromanipulación para la manipulación de la plataforma, que utiliza la fuerza centrípeta que es consecuencia del giro de la plataforma, para producir un movimiento de los fluidos a través de microcanales.

65 Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo y un procedimiento correspondiente, con el que sea posible una preparación ampliamente automatizada e individualizada para un paciente de una cantidad requerida reducida de un compuesto de sustancias radiactivas y, en particular, de biomoléculas radiomarcadas con isótopos.

Este objetivo se logra mediante un dispositivo según la reivindicación 1 y un procedimiento correspondiente según la reivindicación 19.

5 En las reivindicaciones subordinadas se indican formas de realización preferidas de la invención.

Según la invención se proporciona un dispositivo para la producción de una cantidad reducida de un compuesto de sustancia radiactiva que comprende un cuerpo de una pieza, un dispositivo de mezclado integrado en el cuerpo y previsto para recibir una cantidad reducida de sustancias químicas y por lo menos un recipiente integrado en el
10 cuerpo y conectado al dispositivo de mezclado y previsto para recibir una cantidad adecuada de una sustancia química.

El dispositivo según la invención es esencialmente una planta de producción radiofarmacéutica compacta miniaturizada que puede operarse de modo esencialmente automatizado y, por lo tanto, sin, o casi sin, la
15 intervención de una persona. Con el dispositivo pueden producirse volúmenes pequeños de un compuesto de sustancias radioquímicas con un comportamiento de mezclado preciso de forma esencialmente automatizada. Debido a la construcción integrada, que comprende por lo menos un recipiente previsto para recibir una cantidad de sustancia reducida y un dispositivo de mezclado conectado al mismo dimensionado de forma correspondiente, no es necesaria la conexión manual de componentes individuales. El dispositivo está diseñado preferentemente como un
20 componente de una sola utilización, de modo que tampoco es necesaria una limpieza, con lo que se pueden ahorrar tiempo, agente de limpieza y, con ello, costes. Debido a la construcción miniaturizada, adaptada a monodosis individualizadas, y al tamaño del dispositivo, la cantidad de sustancias químicas utilizada para la producción se aprovecha de forma óptima, se producen pérdidas muy reducidas de sustancias, por ejemplo por medio de humectación de las paredes del dispositivo, pueden evitarse esencialmente volúmenes muertos y puede minimizarse
25 una cantidad residual remanente en el dispositivo de sustancias de partida y compuestos de sustancias radiactivas producidos. Con los dispositivos se pueden producir de forma económica una cantidad elevada de artículos, pudiendo variarse la estructura interior del dispositivo en función de la utilización prevista.

El dispositivo está preparado para el mezclado de sustancias no radiactivas, tales como, por ejemplo, biomoléculas, con isótopos radiactivos, alimentándose los isótopos radiactivos en la vecindad de un reactor correspondiente o de
30 una fuente de isótopos, que está instalada por ejemplo en una clínica, preferentemente mediante un acceso que puede cerrarse, tal como, por ejemplo, una membrana o un mecanismo de esclusa, al dispositivo y en particular, al dispositivo de mezclado integrado en el mismo. Las sustancias no radiactivas, tales como, por ejemplo, biomoléculas o soluciones tampón pueden encontrarse ya en uno o varios de los recipientes integrados en el dispositivo, o también suministrarse conjuntamente con una o varias sustancias radiactivas al dispositivo.
35

El dispositivo puede presentar uno o varios recipientes integrados en el dispositivo y que comprenden un volumen inferior a 1 ml, preferentemente inferior a 100 μ l y de modo particularmente preferente inferior a 10 μ l. Así pueden almacenarse las sustancias de partida necesarias para la producción de una cantidad de medicamento
40 individualizada que pueden almacenarse durante un periodo de tiempo suficiente, en la cantidad necesaria, ya en el dispositivo. La unión de las sustancias químicas con una o varias sustancias radiactivas tiene lugar dentro del dispositivo y en particular en el dispositivo de mezclado. Dado que pueden mezclarse casi perfectamente las cantidades más pequeñas en dosis exactas dentro de un periodo de tiempo lo más corto posible, tal como, por ejemplo, en un periodo de algunos milisegundos, puede lograrse una mejora del grado de unión, del rendimiento y una reducción del tiempo del proceso en comparación con sistemas que están diseñados para el mezclado de
45 cantidades más grandes de sustancias.

El dispositivo puede presentar uno o varios canales integrados en el dispositivo y que comprenden un volumen inferior a 5 ml, preferentemente inferior a 100 μ l y de modo particularmente preferido inferior a 10 μ l. Por lo tanto, el
50 dispositivo comprende preferentemente canales adecuados para cantidades pequeñas de sustancias químicas, con lo que pueden asegurarse conexiones cortas que permiten un mezclado rápido y esencialmente exento de pérdidas de las sustancias. Debido a sus medidas preferentemente reducidas también es necesario para la producción del dispositivo, en total, únicamente una cantidad de material reducido, con lo que los costes de producción pueden reducirse.
55

Preferentemente los canales presentan una altura inferior a 500 μ m, preferentemente inferior a 100 μ m y de modo particularmente preferido inferior a 25 μ m y una anchura inferior a 5 mm, preferentemente inferior a 500 μ m y de modo particularmente preferido inferior a 100 μ m. Debido a la reducida superficie transversal de los canales, los
60 fenómenos asociados con líquidos, tales como, por ejemplo, efecto capilar, efecto de difusión, movimiento molecular browniano, etc., son particularmente pronunciados y pueden utilizarse para mecanismos de transporte y de mezclado.

Los canales sirven principalmente para la conexión entre el dispositivo de mezclado y uno o varios recipientes previstos en el dispositivo. Pueden servir, sin embargo, también para la conexión entre recipientes individuales.
65 Según una forma de realización especial, el dispositivo de mezclado mismo puede estar formado por un canal. El mezclado se realiza entonces mediante el suministro de dos sustancias líquidas que se desean mezclar en cada

caso desde un lado del canal, mezclándose las sustancias entre sí al encontrarse y el proceso de mezclado se sustenta y se acelera mediante los efectos microfluídicos mencionados anteriormente.

5 Según una forma de realización preferente el dispositivo de mezclado se selecciona del grupo que comprende mezcladores en cascada, mezcladores por difusión, mezcladores por laminación, mezcladores que operan según el principio "Split-Recombine", utilizando campos alternos eléctricos o mezcladores que operan asistidos por sonidos o por vibración. Estos mezcladores son adecuados en particular para el mezclado de pequeñas cantidades de sustancias y operan aprovechando fenómenos físicos que se producen significativamente en pequeñas cantidades de líquido y conocidos por el experto en la materia, tales como, por ejemplo, el efecto capilar, el movimiento molecular browniano, etc.

10 En particular, el dispositivo de mezclado presenta una capacidad de recepción inferior a 1 ml, preferentemente inferior a 100 µl y de modo particularmente preferido inferior a 10 µl. El compuesto de sustancias radioquímicas preparado puede producirse, por lo tanto, con una cantidad adaptada a una dosis de administración única, de modo que puede evitarse la necesidad de eliminar las cantidades en exceso.

15 Además, el dispositivo según una forma de realización preferente está cerrado y sellado al exterior. Con ello puede evitarse la fuga de sustancias químicas y la contaminación del personal. También puede excluirse la contaminación de las sustancias presentes en el dispositivo. El sellado al exterior se logra principalmente mediante la construcción integrada del dispositivo. Además pueden preverse accesos que pueden cerrarse o sellarse, tales como, por ejemplo, membranas o esclusas mecánicas.

20 Según otra forma de realización el dispositivo comprende por lo menos un acceso, en particular para un sensor, y/o una interfaz mecánica en el lado exterior. Usando el acceso pueden operarse dispositivos sensores o de medición para la realización de un control de calidad. Por medio de una o varias interfaces mecánicas, tales como, por ejemplo, membranas o esclusas, también pueden suministrarse sustancias químicas, y en particular isótopos radiactivos, desde el exterior al dispositivo de mezclado.

25 Según otra forma de realización el dispositivo comprende por lo menos un medio de transporte o de dosificación del grupo que comprende un medio que opera utilizando la fuerza centrífuga, una fuerza eléctrica que actúa sobre un fluido, un cambio del volumen o de la presión o un procedimiento de transporte asistido por sonido o por vibración o una parte de los mismos. Por medio de la utilización del medio de transporte o de dosificación pueden suministrarse con una precisión de dosificación correspondiente cantidades exactas de una sustancia química al dispositivo de mezclado.

30 Además, el dispositivo comprende por lo menos un medio de medición o sensor, en particular para detectar una magnitud física del grupo que comprende el tipo y la intensidad de la radiación radiactiva, el valor del pH, la temperatura, un medio para llevar a cabo una cromatografía o electroforesis y/o un medio para registrar la refracción y/o para registrar por lo menos una propiedad de una sustancia del grupo que comprende la presencia o la ausencia, la cantidad, el color y el índice de refracción, una columna de intercambio iónico, una columna de extracción de exclusión por tamaño o una parte de los mismos. Proporcionando uno o varios de estos medios puede garantizarse que se asegura la calidad del compuesto de sustancias radiactivas producido y también puede comprobarse la calidad de las sustancias de partida que se suministran al dispositivo o que se encuentran ya en el mismo por medio de parámetros químicos o físicos adecuados y con respecto a la cantidad presente. Los medios de medición o sensores preferentemente por motivos económicos están previstos solo parcialmente en el dispositivo o integrados en el mismo, mientras que se encuentran en conexión con una pluralidad de dispositivos siempre componentes electrónicos y mecánicos reutilizables de estos medios preferentemente en el exterior del dispositivo. Por medio de los medios de medición o sensores se aumenta adicionalmente el grado de automatización del proceso de producción.

35 Para la automatización del proceso de producción, el dispositivo, según otra forma de realización puede controlarse preferentemente externamente y comprende medios para la identificación del tipo de dispositivo, así como medios para registrar señales de control y/o de suministro de corriente para medios de transporte o dosificación, medios de medición o sensores, medios para llevar a cabo una cromatografía o una electroforesis, medios para detectar la refracción, para detectar propiedades de una sustancia, tales como, por ejemplo, la presencia, la cantidad, el color, el índice de refracción, etc., para una columna de intercambio iónico o una columna de extracción de exclusión por tamaño, dado el caso previstos. Los medios para recibir señales de control y/o de suministro de corriente pueden estar formados, por ejemplo, por tuberías previstas directamente en el dispositivo y producidas en particular mediante técnicas de evaporación o pulverización o, por dispositivos transceptores, dispositivos de transferencia de energía inductivos, dispositivos de control a distancia que operan a base de señales IR o RF.

40 Según otra forma de realización preferida, por lo menos partes del dispositivo son monolíticas y en particular se producen por medio de tecnología de microprocesamiento que comprende técnicas de micromoldeo por inyección o de microestampado. Con ello puede realizarse una producción económica de partes del dispositivo con volúmenes elevados. Para completar el dispositivo individual pueden unirse las partes producidas por técnicas de microprocesamiento por medio de técnicas habituales, tales como, por ejemplo, mediante soldadura o adherencia.

5 La técnica de microprocesamiento es adecuada para el diseño preciso de canales pequeños, recipientes y dispositivos de mezclado o zonas de alojamiento correspondientes para los mismos en el dispositivo. La construcción monolítica contribuye además de forma inherente al sellado del dispositivo al exterior, dado que todos los elementos del dispositivo pueden estar previstos o formados en el interior y el dispositivo se cierra después de su terminación hasta accesos que pueden sellarse con respecto al exterior, de modo que se pueda evitar la salida de sustancias y, con ello, el riesgo de una contaminación de personas.

10 Preferentemente el dispositivo comprende en el interior superficies recubiertas para impedir la adhesión de sustancias o para la catálisis de reacciones químicas. Para acelerar o influir en los procesos de mezclado o las reacciones el dispositivo puede comprender también un dispositivo de calentamiento o de enfriamiento o por lo menos una parte del mismo, tal como, por ejemplo, un alambre de calentamiento o un elemento de Peltier. Preferentemente, el dispositivo es producido a partir de plástico, en particular de polietileno, polipropileno, PMMA, PC, PTFE, copolímero cicloolefínico, silicio, metal o vidrio o una combinación de los mismos.

15 El dispositivo puede estar además integrado en un sistema que comprende una unidad de control acoplable al dispositivo. Con ello se logra un grado de automatización elevado en la producción de dosis de medicamentos individualizadas al paciente. Los procesos de producción son reproducibles y también pueden individualizarse o variarse fácilmente, utilizándose cada dispositivo preferentemente únicamente una vez y pudiendo acoplarse para ello a una unidad de control siempre reutilizable.

20 El sistema comprende además preferentemente una fuente de isótopos acoplable al dispositivo.

25 Finalmente el sistema puede comprender un medio de transporte o de dosificación acoplable al dispositivo, un medio de medición o sensor, un medio para llevar a cabo una cromatografía o una electroforesis y/o un medio para registrar la refracción de la luz y/o registrar por lo menos una propiedad de una sustancia del grupo que comprende la presencia o la ausencia, la cantidad, el color y el índice de refracción, una columna de intercambio iónico, una columna de extracción de exclusión por tamaño o una parte de los mismos, un aparato sensor para radiactividad, tal como, por ejemplo, un contador de centelleo, o una parte del mismo.

30 Al prever estos medios en el exterior del dispositivo se pueden reducir costes, dado que estos dispositivos, que se utilizan preferentemente para asegurar la calidad, se pueden utilizar con una pluralidad de dispositivos para la producción de dosis de medicamentos individuales.

35 Según la invención se prevé además un procedimiento para la producción de una cantidad reducida de un compuesto de sustancias radiactivas. Este comprende las etapas de

- 40 - proporcionar un dispositivo previsto para la producción de una cantidad reducida de un compuesto de sustancias químicas que comprende un cuerpo de una pieza, un dispositivo de mezclado integrado en el cuerpo y previsto para una cantidad reducida de sustancia química y por lo menos un recipiente integrado en el cuerpo y conectado al dispositivo de mezclado y previsto para recibir una cantidad reducida de una sustancia química,
- 45 - suministrar una cantidad reducida de por lo menos una sustancia a un dispositivo de mezclado del dispositivo,
- suministrar una cantidad reducida de por lo menos una sustancia radiactiva al dispositivo de mezclado,
- mezclar dicha por lo menos una sustancia con dicha por lo menos una sustancia radiactiva y
- 50 - extraer el compuesto de sustancias producido.

55 Con el procedimiento según la invención pueden producirse cantidades reducidas necesarias para una única administración individual a un paciente de compuestos de sustancias radiactivas y en particular biomoléculas radiomarcadas con isótopos. Dado que por medio del procedimiento según la invención se pueden producir cantidades reducidas de compuestos de sustancias radiactivas, no se produce, a diferencia de con procedimientos de preparación manuales habituales, ninguna cantidad en exceso de compuestos de sustancias que después deba eliminarse. El procedimiento según la invención puede llevarse a cabo de forma ampliamente automatizada, excluyéndose esencialmente la contaminación de personas. Además, puede renunciarse esencialmente a medidas de limpieza y de esterilización, dado que el dispositivo de microfluidos que se utiliza en el procedimiento está diseñado preferentemente como un componente de una sola utilización y se puede eliminar después de una sola utilización. Debido a la producción en serie del dispositivo de microfluidos, los procesos de producción de compuestos de sustancias son reproducibles. Mediante la modificación de la construcción del dispositivo de microfluidos pueden llevarse a cabo diferentes procesos de producción. Los medicamentos individualizados pueden lograrse, no obstante, también con la misma construcción o tipo de dispositivo, pero con sustancias de partida y cantidades diferentes.

65 El suministro de una cantidad reducida de una sustancia comprende según una forma de realización en particular el

suministro de una cantidad inferior a 2 ml, preferentemente inferior a 1 ml y de modo particularmente preferido inferior a 100 μ l. Las cantidades reducidas de este tipo son necesarias, por ejemplo, para la preparación de dosis individuales de biomoléculas radiomarcadas.

5 De forma preferida, el suministro comprende el suministro de una sustancia desde un recipiente integrado en el dispositivo. En un recipiente de este tipo se almacenan exclusivamente a lo largo de un periodo de tiempo más largo
10 productos químicos que pueden almacenarse que son necesarios para el proceso de producción. Preferentemente se incorpora por lo menos una sustancia ya en la producción del dispositivo a un recipiente del dispositivo. Esto puede realizarse por el fabricante del dispositivo o por un fabricante farmacéutico. Después de la incorporación de la
15 sustancia debe excluirse ampliamente la contaminación de o por medio de personas que están en contacto con el dispositivo.

Además, el suministro de una sustancia radiactiva se realiza preferentemente desde el exterior del dispositivo, tal como, por ejemplo, desde un generador de isótopos o un recipiente adecuado. Por lo tanto, el suministro de la
20 sustancia radiactiva para la producción del compuesto de sustancias radioquímicas y, en particular, para el radiomarcado de biomoléculas puede realizarse directamente en el sitio de administración, es decir, en una clínica. Además, el procedimiento según una forma de realización también puede comprender el enfriamiento o el calentamiento de sustancias.

Según otra forma de realización el procedimiento comprende la realización de un control de calidad de una o varias
25 sustancias o compuestos de sustancias en el dispositivo. Finalmente, según otra forma de realización también puede someterse el compuesto de sustancias radioquímicas producido antes de su extracción a un control de calidad. El control de calidad puede comprender la realización de una cromatografía de exclusión por tamaño, una cromatografía de intercambio iónico y/o una cromatografía en capa fina.

Preferentemente, el mezclado comprende el radiomarcado de biomoléculas, tales como, por ejemplo, anticuerpos y péptidos, con isótopos. A este respecto, el mezclado tiene como consecuencia la unión química entre la sustancia
30 radiactiva y dicha por lo menos otra sustancia. La sustancia radiactiva puede seleccionarse preferentemente del grupo que comprende Me^{2+} , Me^{3+} , MeO_4^- , halógenos, cobalto-57, cobalto-58, selenio-75, galio-67, galio-68, yodo-123, yodo-124, yodo-125, yodo-131, ástato-211, actinio-225, bismuto-212, bismuto-213, plomo-212, tecnecio-99m, renio-186, renio-188, plata-111, indio-111, platino-197, paladio-109, cobre-67, fósforo-32, fósforo-33, itrio-90, escandio-47, samario-153, iterbio-169; lutecio-177, rodio-105, praseodimio-142, praseodimio-143, terbio-161, holmio-166, talio-201 u oro-199.

Además, el procedimiento comprende el suministro de una solución tampón, que se selecciona de entre el grupo
35 que comprende acetato y citrato, MES, HEPES, fosfonatos, carbonatos, así como sus mezclas, u otra solución tampón adecuada. Finalmente el procedimiento comprende el control y el seguimiento del transcurso del procedimiento por medio de una unidad de control acoplable al dispositivo. Con ello puede lograrse una automatización amplia del proceso de producción.

40 Un ejemplo de un dispositivo según la invención según una forma de realización se explicará a continuación con referencia al dibujo adjunto.

Este muestra una vista esquemática de un dispositivo o dispositivo de microfluidos para la producción de una
45 cantidad reducida de un compuesto de sustancias radiactivas en sección transversal.

El dispositivo comprende un cuerpo de una pieza, dado el caso compuesto por varias piezas, que puede estar
50 producido, por ejemplo, a partir de silicio o de un plástico. En el dispositivo están previstos tres recipientes 3 para recibir en cada caso una cantidad reducida de una sustancia química de partida. Los recipientes 3 están integrados en el dispositivo y cerrados al exterior. Pueden recibir sustancias químicas que dado el caso se incorporan ya en la producción del dispositivo por parte de un fabricante farmacéutico al dispositivo. Según la utilización prevista pueden rellenarse todos los recipientes 3 o solo algunos de los mismos. Preferentemente las sustancias incorporadas al dispositivo son sustancias que pueden almacenarse y que no se modifican esencialmente con el paso del tiempo. Los recipientes comprende un volumen en el orden de algunos ml. Esencialmente en la dirección del eje longitudinal del dispositivo está previsto un canal 4 que se produce, por ejemplo, mediante un procedimiento de corrosión en el
55 cuerpo de silicio. También del canal 4 mostrado únicamente esquemáticamente en el dibujo comprende un volumen muy reducido de algunos ml y presenta en la región intermedia, que comprende aproximadamente un tercio de la longitud del dispositivo, entre dos tramos rectos, un trayecto ondulado. En la región intermedia está definido el denominado "mezclador de serpiente". El dispositivo presenta además otros canales 5, con los que están conectados los recipientes 3 con el canal central 4. También estos canales se producen mediante corrosión. En la forma de realización mostrada en la figura, el canal central 4 sirve como dispositivo de mezclado para las sustancias químicas procedentes de los recipientes 3. El dispositivo comprende además piezas de conexión 1 y 2, tales como, por ejemplo, membranas o esclusas mecánicas, en los extremos anterior y posterior del canal central 4, a través de las que pueden suministrarse al dispositivo de microfluidos o pueden extraerse del mismo isótopos disueltos
60 procedentes de una fuente de isótopos (no mostrada) conectada a las mismas.

- El dispositivo representado esquemáticamente se presenta únicamente como ejemplo y pueden realizarse en el mismo numerosas modificaciones. Así, pueden preverse, por ejemplo, accesos (no mostrados) a través de los que pueden incorporarse medios sensores o de medición, entre otras funciones, para el control de calidad. El dispositivo puede presentar además otros medios de dosificación y de transporte asociados a los recipientes o partes de los mismos, por medio de los que las sustancias químicas que se encuentran en los depósitos 3 pueden suministrarse en cantidades predeterminadas al canal central 4. A diferencia de en la forma de realización representada serían posibles también recipientes 3 con diferentes volúmenes. También el número de los canales y de los recipientes y su disposición pueden variar entre formas de realización diferentes y pueden depender del número de las sustancias individuales utilizadas para la producción del compuesto de sustancias. El dispositivo comprende preferentemente dimensiones reducidas, tales como, por ejemplo, una longitud inferior a 10 cm, una anchura inferior a 5 cm y una altura inferior a 2 cm. No obstante, las dimensiones del dispositivo son variables y pueden determinarse, por ejemplo, mediante el número y las dimensiones de los recipientes, los dispositivos de mezclado, el medio de transporte y dosificación, etc., es decir, los componentes integrados en el dispositivo.
- Además, el dispositivo para la realización de una producción controlada automáticamente y para el seguimiento de la calidad puede comprender medios de transporte y de dosificación, medios de medición o sensores, medios para realizar una cromatografía o una electroforesis, etc., o partes de los mismos y medios para detectar señales de control y/o de suministro de corriente para estos medios.
- El dispositivo está acoplado preferentemente a una unidad de control correspondiente (no mostrada) que contiene, por ejemplo, un procesador programable o un programa informático. Con ello puede realizarse una producción esencialmente automatizada de compuestos de sustancias químicas.
- Un compuesto de sustancias radiactivas acabado, tal como, por ejemplo, biomoléculas radiomarcadas con isótopos, pueden extraerse a través de una pieza de conexión 2.
- El dispositivo según la invención puede utilizarse en un sistema de producción radioquímico para productos farmacéuticos para el tratamiento o el diagnóstico de cáncer. El dispositivo comprende además, por ejemplo, depósitos, con las sustancias de partida necesarias para la producción de un medicamento correspondiente, tales como, por ejemplo, soluciones tampón, captadores de radicales, anticuerpos monoclonales, etc.
- Por medio del dispositivo según la invención y del procedimiento pueden radiomarcarse, por ejemplo, anticuerpos monoclonales y otras biomoléculas.
- El radiomarcado de biomoléculas con isótopos metálicos (Me^{2+} y Me^{3+}) precisa la adición de grupos funcionales a la biomoléculas, tales como, por ejemplo, de quelatos tales como, por ejemplo, derivados de EDTA, DTPA, DOTA u otros quelatos. Los grupos funcionales tienen la misión de producir una unión lo suficientemente estable con los iones metálicos. Algunas biomoléculas, tales como, por ejemplo, muchos compuestos de fosfonato, representan ya quelatos mismos. Durante los últimos años se desarrollaron también péptidos que también presentan una parte de unión a iones metálicos en su estructura molecular.
- Los radioisótopos Me^{2+} y Me^{3+} se proporcionan típicamente en soluciones ácidas diluidas de HCl o HNO_3 . La cantidad necesaria de isótopos radiactivos se incorpora a una solución tampón (normalmente acetato o citrato) para regular el valor del pH y se lleva a un intervalo que por una parte sea adecuado para la unión de los iones metálicos a los quelatos y que por otra parte excluya daños a las moléculas biológicas.
- La cantidad de biomoléculas necesaria se suministran a la solución de isótopos tamponada, con lo que comienza el proceso de mezclado o la reacción. El tiempo de reacción depende del tipo de quelato y del metal radiactivo. Para algunos procesos es necesario un aumento de la temperatura. Después del tiempo de reacción se purifican las biomoléculas por medio de una cromatografía de exclusión por tamaño o de intercambio iónico u otro procedimiento adecuado de los iones metálicos radiactivos no unidos. En algunos casos las biomoléculas radiomarcadas pueden formularse también directamente como sustancia radiofarmacéutica con cantidades suficientes y tampones, sin que sea necesaria una etapa de purificación. A continuación puede llevarse a cabo un control de calidad de las sustancias radiofarmacéuticas utilizando procedimientos adecuados, tales como, por ejemplo, una cromatografía de exclusión por tamaño, una cromatografía de intercambio iónico, una cromatografía en capa fina, etc.
- Otro procedimiento de ejemplo comprende el radiomarcado de biomoléculas con isótopos $(\text{metal})\text{O}_4^-$. En la medicina nuclear se utiliza frecuentemente TcO_4^- . El análogo químico ReO_4^- encuentra un interés creciente en aplicaciones terapéuticas. Ambos isótopos se mantienen habitualmente en una solución salina. El radiomarcado de biomoléculas con isótopos MeO_4^- precisa que en primer lugar el isótopo MeO_4^- se reduzca a un estado de oxidación inferior (Me(IV)) o (Me(V)), utilizándose normalmente iones SnO_2^{2+} como reductores. El principio del procedimiento de radiomarcado es esencialmente el mismo que el representado anteriormente para el radiomarcado de biomoléculas con isótopos Me^{2+} y Me^{3+} . Aunque los iones tecnecio y renio forman complejos con derivados de EDTA, DTPA, DOTA, se utilizan habitualmente para estos metales quelatos especialmente diseñados con respecto a biomoléculas más grandes.

Otro procedimiento de ejemplo que puede llevarse a cabo utilizando el dispositivo según la invención, así como el procedimiento según la invención, es el radiomarcado de biomoléculas con halógenos tales como yodo o ástato. Estos pueden subdividirse esencialmente en dos procedimientos. Según un procedimiento se realiza el radiomarcado de proteínas mediante halogenación de un grupo tirosina en la estructura proteica, siempre que la biomolécula comprende un anillo de tirosina (fenilo) o una estructura similar. Para la reacción se utiliza un oxidante, tal como, por ejemplo, cloramina-T o yodógeno. En general, el procedimiento es similar al radiomarcado de biomoléculas con isótopos Me^{2+} y Me^{3+} , previéndose, no obstante, en la solución de reacción un oxidante. Como resultado, no obstante, a diferencia del marcado con isótopos Me^{2+} y Me^{3+} , se forman enlaces covalentes entre yodo y carbono en el anillo de tirosina. En general es necesario, además, un proceso de purificación. Según otro procedimiento de radiomarcado de biomoléculas con halógenos pueden halogenarse biomoléculas mediante la adición de un grupo trialkilestaño, tal como, por ejemplo, un grupo trimetilestaño o tributilestaño, a la biomolécula. Estos pueden sustituirse después en condiciones de oxidación por un halógeno.

Para la realización de un proceso de mezclado o proceso de producción de ejemplo se extrae el dispositivo por personas con la formación correspondiente de una envoltura de protección y se conecta a una unidad de control. Además, se liberan las conexiones estériles, por ejemplo retirando una lámina, y se produce una conexión de fluido a un depósito de isótopos, así como a un recipiente de recogida para el producto acabado. Se comprueba y se asegura, además, el tipo y la capacidad de funcionamiento del dispositivo. En caso de que sea necesario, puede suministrarse corriente a través de las conexiones previstas en el dispositivo de microfluidos por medio de la unidad de control a los componentes eléctricos, que están integrados en el dispositivo de microfluidos. El control de los componentes previstos en el dispositivo de microfluidos se realiza por medio de la unidad de control conectada.

Al comienzo del proceso de producción por medio de la unidad de control se dosifican una después de otra las sustancias individuales mediante los medios de transporte o de dosificación (bombas) integrados en el dispositivo o previstas en el mismo en la proporción correcta según un plan de terapia individual para el paciente y se mezclan entre sí por medio del dispositivo de mezclado. En un primer depósito 3 del dispositivo se encuentra, por ejemplo, un tampón de acetato (0,2 M) mientras que en otro depósito se almacena una cantidad de una sustancia de anticuerpos. Dado el caso se dispone en otro depósito una cantidad de sustancia formadora de quelatos. Por medio de un medio de dosificación controlado por una unidad de control conectada se suministra una cantidad deseada del tampón de acetato al dispositivo de mezclado o al canal central 4. Además, mediante la unidad de control 1 se suministra, por ejemplo, una solución de itrio-90 (por ejemplo 100 mCi/ml en HCl 0,04 M) de una fuente de isótopos al dispositivo de mezclado. A continuación se determina el valor del pH de la mezcla de sustancias presente en el dispositivo de mezclado por medio de un sensor de medición adecuado. Si el valor del pH es inferior a 5, se suministra bajo el control de la unidad de control y por medio de un dispositivo de dosificación asociado al depósito correspondiente más tampón de acetato al dispositivo de mezclado y, dado el caso, se lleva a cabo otra medición del pH. Finalmente, se suministra al dispositivo de mezclado desde el depósito una cantidad necesaria de sustancia de anticuerpos. Después la mezcla de reacción se agita durante un periodo de tiempo suficiente. Adicionalmente puede purificarse la mezcla de reacción utilizando un dispositivo de cromatografía de exclusión por tamaño integrado en el dispositivo o externo. Después de que transcurra un periodo de reacción correspondiente se llevan a cabo distintas pruebas de control de calidad. Finalmente puede realizarse un acondicionamiento radiofarmacéutico (volumen, tamponación, isotónico).

Después del proceso de mezclado o de reacción se transfiere el medicamento preparado a un recipiente de transporte y después se transporta al sitio de tratamiento.

Después de administrar el medicamento producido se introduce el dispositivo finalmente en un recipiente de desactivación radiactiva, desmontándose el dispositivo después de la desactivación de la radiactividad, los componentes previstos para una única utilización se eliminan y dado el caso se someten componentes reutilizables varias veces a una purificación. Instalando nuevos componentes estériles de una sola utilización, el casete está preparado de nuevo para un rellenado y puede utilizarse para una nueva producción de un compuesto de sustancias. El llenado del dispositivo puede realizarse en una fábrica farmacéutica o de biotecnología y preferentemente en condiciones estériles y según buenas prácticas de producción, de modo que se pueda asegurar la calidad necesaria de las sustancias.

Las características divulgadas en la descripción y en las reivindicaciones pueden ser interesantes individualmente o en combinaciones discrecionales para la invención.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para producir una cantidad reducida de un compuesto de sustancias radiactivas, que comprende:

- 5 - un cuerpo de una sola pieza (6),
- un dispositivo de mezclado (4) integrado en el cuerpo (6) y previsto para recibir una cantidad reducida de sustancias químicas, y
- 10 - por lo menos un recipiente (3) integrado en el cuerpo (6) y conectado al dispositivo de mezclado (4) y previsto para recibir una cantidad reducida de una sustancia química, caracterizado por que
- el dispositivo de mezclado (4) comprende un canal con una altura inferior a 500 µm y una anchura inferior a 5 mm de tal manera que se ejerza un efecto capilar sobre un líquido en el canal, y el canal presenta un trazado ondulado entre dos tramos rectos, y
- 15 - el dispositivo presenta una interfaz mecánica (1, 2) en el lado exterior y puede ser cerrado y sellado con respecto al exterior por medio de la interfaz mecánica (1, 2).

20 2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que presenta uno o más recipientes (3) integrados en el dispositivo y que comprenden un volumen inferior a 5 ml, preferentemente inferior a 100 µl y de modo particularmente preferido, inferior a 10 µl.

25 3. Dispositivo según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que presenta uno o varios canales (5) integrados en el dispositivo y que comprenden un volumen inferior a 1 ml, preferentemente inferior a 100 µl y de modo particularmente preferido inferior a 10 µl.

30 4. Dispositivo según la reivindicación 3, caracterizado por que el canal (5) presenta una altura inferior a 100 µm y preferentemente inferior a 25 µm y una anchura inferior a 500 µm, y preferentemente inferior a 100 µm.

 5. Dispositivo según una de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado por que el dispositivo de mezclado (4) y dicho por lo menos un recipiente (3) están conectados mediante uno o varios canales (5).

35 6. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dispositivo de mezclado (4) tiene una capacidad de recepción inferior a 1 ml, preferentemente inferior a 100 µl y de modo particularmente preferido, inferior a 10 µl.

40 7. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el dispositivo puede ser cerrado y sellado con respecto al exterior.

 8. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que presenta por lo menos un acceso, en particular, para un sensor.

45 9. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende por lo menos un medio de transporte o de dosificación del grupo que comprende unos medios que funcionan con la utilización de una fuerza centrífuga, de una fuerza eléctrica que actúa sobre un fluido, de un cambio de presión o de volumen o de un procedimiento de transporte asistido por sonido o por vibración.

50 10. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende por lo menos un medio de medición o sensor, en particular para registrar una magnitud física del grupo que comprende el tipo y la intensidad de la radiación radiactiva, el valor del pH, la temperatura, un medio para llevar a cabo una cromatografía o una electroforesis, y/o un medio para registrar la refracción y/o para registrar por lo menos una propiedad de una sustancia del grupo que comprende la presencia o la ausencia, la cantidad, el color y el índice de refracción, una columna de intercambio iónico, una columna de extracción de exclusión por tamaño o una parte de los mismos.

55 11. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que puede controlarse externamente y presenta unos medios para recibir unas señales de control y/o de suministro de corriente.

60 12. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que por lo menos unas partes del dispositivo son monolíticas y son producidas, en particular, por medio de tecnología de microprocesamiento, que comprende tecnología de micromoldeo por inyección o tecnología de microestampado.

65 13. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que presenta unas superficies recubiertas internamente para impedir la adherencia de sustancias o para catalizar reacciones químicas.

14. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende un dispositivo de

calentamiento y/o de enfriamiento o una parte del mismo.

- 5 15. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que está realizado a partir de plástico, en particular, polietileno, polipropileno, poli(metacrilato de metilo), copolímero cicloolefínico (COC), politetrafluoroetileno, policarbonato, silicio, metal o vidrio.
16. Sistema que comprende un dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores y una unidad de control acoplable al dispositivo para controlar el dispositivo.
- 10 17. Sistema según la reivindicación 16, caracterizado por que comprende una fuente de isótopos acoplable al dispositivo y otra fuente de sustancias químicas no integrada en el dispositivo.
- 15 18. Sistema según la reivindicación 16 o 17, caracterizado por que comprende el medio de transporte o de dosificación acoplable al dispositivo, un medio de medición o sensor, un medio para llevar a cabo una cromatografía o una electroforesis, y/o un medio para registrar la refracción y/o para registrar por lo menos una propiedad de la sustancia del grupo que comprende la presencia o la ausencia, la cantidad, el color y el índice de refracción, una columna de intercambio iónico, una columna de extracción de exclusión por tamaño o una parte de los mismos.
- 20 19. Procedimiento para producir una cantidad reducida de un compuesto de sustancia radiactividad con las etapas siguientes:
- proporcionar un dispositivo previsto para producir una cantidad reducida de un compuesto de sustancias químicas según una de las reivindicaciones 1 a 5;
 - 25 - suministrar una cantidad reducida de por lo menos una sustancia a un dispositivo de mezclado (4) del dispositivo;
 - suministrar una cantidad reducida de por lo menos una sustancia radiactiva al dispositivo de mezclado (4);
 - 30 - mezclar dicha por lo menos una sustancia con dicha por lo menos una sustancia radiactiva; y
 - extraer el compuesto de sustancia producido.
20. Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado por que el suministro de una cantidad reducida de una sustancia comprende el suministro de menos de 2 ml, preferentemente de menos de 1 ml y de modo particularmente preferido, de menos de 100 μ l.
- 35 21. Procedimiento según la reivindicación 19 o 20, caracterizado por que comprende el suministro de una sustancia desde un recipiente integrado al dispositivo.
- 40 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 21, caracterizado por que en la producción del dispositivo, se introduce por lo menos una sustancia en un recipiente (3) del dispositivo.
- 45 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 22, caracterizado por que comprende el suministro de la sustancia radiactiva desde el exterior del dispositivo.
24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 23, caracterizado por que comprende el enfriamiento o el calentamiento de sustancias.
- 50 25. Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 24, caracterizado por que comprende llevar a cabo un control de calidad de una o varias sustancias o compuestos de sustancias en el dispositivo.
26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 25, caracterizado por que comprende la realización de un control de calidad del compuesto de sustancias radioquímicas producido antes de una extracción.
- 55 27. Procedimiento según la reivindicación 25 o 26, caracterizado por que el control de calidad comprende la realización de una cromatografía de exclusión por tamaño, una cromatografía de intercambio iónico y/o una cromatografía en capa fina.
- 60 28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 27, caracterizado por que el mezclado comprende el radiomarcado de biomoléculas con isótopos.
29. Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 28, caracterizado por que el mezclado tiene como consecuencia una unión química entre la sustancia radiactiva y dicha por lo menos una sustancia.
- 65 30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 29, caracterizado por que la sustancia radiactiva se selecciona de entre el grupo que comprende Me^{2+} , Me^{3+} , MeO_4^- y halógenos.

- 5 31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 30, caracterizado por que la sustancia radiactiva se selecciona de entre el grupo constituido por cobalto-57, cobalto-58, selenio-75, galio-67, galio-68, yodo-123, yodo-124, yodo-125, yodo-131, ástato-211, actinio-225, bismuto-212, bismuto-213, plomo-212, tecnecio-99m, renio-186, renio-188, plata-111, indio-111, platino-197, paladio-109, cobre-67, fósforo-32, fósforo-33, itrio-90, escandio-47, samario-153, iterbio-169; lutecio-177, rodio-105, praseodimio-142, praseodimio-143, terbio-161, holmio-166, talio-201 u oro-199.
- 10 32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 31, caracterizado por que comprende suministrar una solución tampón seleccionada de entre el grupo que comprende acetato, citrato, fosfanato, carbonato, HEPES, MES u otras soluciones tampón aceptables.
- 33 Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 32, caracterizado por que comprende el control y el seguimiento del transcurso del procedimiento por medio de una unidad de control acoplable al dispositivo.

