

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 406**

51 Int. Cl.:

G21G 1/12 (2006.01)

H05H 6/00 (2006.01)

G21G 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2012 PCT/US2012/052100**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13048647**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2012 E 12835932 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2760793**

54 Título: **Métodos para producir radioisótopo Cu-67 con el uso de una cápsula de cerámica para aplicaciones médicas**

30 Prioridad:

29.09.2011 US 201161540897 P
17.02.2012 US 201213399082

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2017

73 Titular/es:

UCHICAGO ARGONNE, LLC (100.0%)
5801 South Ellis Avenue
Chicago, IL 60637, US

72 Inventor/es:

EHST, DAVID, A. y
WILLIT, JAMES, L.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 604 406 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 para producir radioisótopo Cu-67 con el uso de una cápsula de cerámica para aplicaciones médicas

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos N.º de serie 61/540.897, presentada el 29 de septiembre de 2011, que se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

10 Origen contractual de la invención

El Gobierno de los Estados Unidos tiene derechos en esta invención según el Contrato N.º DE-AC02-06CH11357 entre el Gobierno de los Estados Unidos y UChicago Argonne, LLC que representa al Argonne National Laboratory.

15 Campo de la invención

Esta invención se refiere a métodos y a un dispositivo novedoso para producir radioisótopos para aplicaciones médicas. Más particularmente, esta invención se refiere a métodos, así como unidades diana y dispositivos de sublimación novedosos para producir radioisótopo Cu67.

20 Antecedentes de la invención

En los últimos años, los investigadores médicos han indicado un deseo de explorar terapia con radioisótopos con fuentes que emiten beta que puedan monitorizarse simultáneamente obteniendo imágenes de su emisión de fotones. Las partículas beta con energías de varios cientos de KeV tienen un alcance suficiente en tejido (milímetros) que pueden penetrar pequeñas masas tumorales, sin entrar mucho más en el cuerpo circundante y destruir involuntariamente tejido sano. Se pueden obtener imágenes de rayos gamma de varios cientos de KeV cómodamente con cámaras externas. Un isótopo que emite ambas partículas también debe tener propiedades químicas apropiadas con el fin de fijar el isótopo a un agente biológicamente activo, tal como un péptido o anticuerpo monoclonal. El cobre 67 (Cu67) ha emergido como uno de los más deseados de estos nuevos radioisótopos; emite partículas beta con una energía media de 141 KeV y un rayo gamma de 185 KeV. Su semivida de 2,6 días, sin embargo, demanda producción, procesamiento y transferencia rápidos a la clínica médica. La terapia de linfoma no Hodgkin es, quizás, la aplicación más reconocida para Cu67, pero la escasez de suministro ha inhibido seriamente el esfuerzo de investigación en esta área.

El Cu67 ha sido producido mediante dos procesos principales, es decir, en reactores nucleares en pequeñas cantidades, y mediante el bombardeo de óxido de zinc (ZnO) con protones de alta energía.

40 A mediados de los años 1990, el Cu67 se producía mediante irradiación de ZnO en aceleradores de protones físicos de alta energía subvencionados por el Departamento de Energía (DOE), por ejemplo, BLIP en el Brookhaven National Lab (BNL) y LAMPF en el Los Alamos National Lab (LANL). En el año 2000, el DOE cambió su enfoque, realizándose producción adicional en el ciclotrón de protones en TRIUMF, en Canadá, y la importación del Cu67 para investigadores médicos en los Estados Unidos.

45 La producción en reactor de Cu67 es particularmente difícil por varias razones. Por ejemplo, el flujo de neutrones da como resultado una serie de otros isótopos no deseados perjudiciales, que son difíciles de eliminar del Cu67 deseado. Las aplicaciones de tratamiento médico humano requieren que las impurezas de cobre se reduzcan a niveles de partes por billón (ppb), la eliminación de radioisótopos de cobre diferentes de Cu67, y una actividad específica elevada (no más de varios cientos de átomos de cobre estables para cada átomo de Cu67). Además, el método del reactor necesita un sofisticado aparato mecánico para irradiaciones rápidas ("rabbit") para recuperar el isótopo del núcleo, y la manipulación de residuos radiactivos es cara (requiriendo frecuentemente subvención por gobiernos nacionales), lo que generalmente obstaculiza la producción económica de radioisótopos.

55 La producción en acelerador lineal ("linac") en BLIP y LAMPF fue técnicamente exitosa, pero los dos laboratorios simplemente no podían proporcionar suficiente Cu67 para satisfacer la demanda. La producción estaba limitada a un total de aproximadamente 1 Ci al año, debido a demandas de programación en los aceleradores para misiones físicas de alta energía. Además, la producción en acelerador de protones requiere irradiación de la diana en un vacío, y se debe abrir la máquina a presión atmosférica para recuperar la diana, complicando la recuperación.

60 En el pasado, se han usado cápsulas diana de zinc metálico en aceleradores de electrones para proporcionar rendimientos elevados de Cu67 mediante un proceso fotonuclear (los rayos gamma de *Bremsstrahlung* convierten Zn68 en Cu67). El material de zinc se irradió a continuación, y el Cu67 se separaría muy rápida y eficientemente usando un proceso de sublimación. Tanto el proceso de fundición del metal en cápsulas diana de metal como posteriores intentos de sublimación con aparatos metálicos han dado como resultado niveles inaceptables de

impurezas metálicas, que fueron introducidas por reacciones químicas corrosivas del zinc en las fases líquida y de vapor.

5 Por consiguiente, existe una necesidad continua de métodos mejorados para producir Cu67, que tenga particularmente una pureza y actividad específica adecuadas para aplicaciones médicas. La presente invención aborda esta necesidad.

Sumario de la invención

10 La presente invención proporciona un método fotonuclear para producir radioisótopo Cu67 adecuado para uso en aplicaciones médicas. El método comprende irradiar zinc-68 (Zn68) metálico contenido dentro de una cápsula de cerámica cerrada con un haz de rayos gamma de alta energía para convertir al menos una parte del Zn68 en Cu67, y a continuación aislar el Cu67 de la diana irradiada. Durante la irradiación, al menos una parte del Zn68 se
15 convierte en Cu67 mediante la pérdida de un protón. Preferentemente, la irradiación continúa hasta la conversión de Zn68 en Cu67 produce una actividad de Cu67 de al menos 5 millicuries por gramo de diana (mCi/g). El trabajo de los inventores ha descubierto que componer la cápsula diana y el aparato de sublimación a partir de materiales cerámicos que no reaccionan químicamente con el zinc fundido (por ejemplo, alúmina, nitruro de aluminio y nitruro de boro), y en particular alúmina, ofrece una solución para evitar la introducción de impurezas durante la fusión o la sublimación que se sabe que tiene lugar en el equipo anterior.

20 La presente invención también proporciona una unidad diana mejorada para producir radioisótopos Cu67. También proporciona manipulación y envío más sencillos de la diana debido a su uso de materiales de baja activación. La unidad diana incluye un cuerpo diana que tiene un cuerpo de jaula acoplado a un tapón enroscable y una cápsula de cerámica que contiene la diana de Zn68. La cápsula de cerámica está sellada dentro del cuerpo diana entre el
25 cuerpo de jaula y el tapón enroscable para formar una junta sustancialmente hermética al agua durante la irradiación. La cápsula de cerámica material debe seleccionarse para prevenir la reacción química con el zinc; no obstante, debe promover un contacto físico sólido entre la cápsula y el lingote diana de Zn68 sólido dentro de la cápsula. Incluso un espacio pequeño entre la cápsula y el lingote de Zn inhibiría el transporte de calor fuera del zinc durante irradiación de alta potencia, dando como resultado fusión y posible fallo de la diana. Por esta razón, ciertos
30 no metales, tales como grafito y nitruro de boro, no son apropiados para la cápsula diana. La alúmina es un ejemplo de un material de construcción satisfactorio para la cápsula. El stock inicial de Zn68, y cualesquiera adiciones de stock fresco para sustituir pérdidas, debe estar sustancialmente libre de trazas residuales de oxígeno. El zinc sustancialmente libre de oxígeno promueve un buen contacto físico entre el lingote fundido y la cápsula de cerámica. El zinc sustancialmente libre de oxígeno puede prepararse sublimando el Zn68 al menos una vez antes de formar el
35 lingote diana. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "zinc sustancialmente libre de oxígeno" y variaciones gramaticales de la misma, se refieren a niveles de oxígeno traza dentro del lingote diana que son lo suficientemente bajos para prevenir la pérdida de adhesión entre la cápsula y el lingote diana de zinc durante la irradiación.

40 La presente invención también proporciona un aparato mejorado para sublimar el material diana de zinc metálico irradiado a partir del radioisótopo Cu67. El aparato de sublimación comprende un cuerpo de sublimación de cerámica, que es un tubo sellable al vacío con un extremo abierto. Una cápsula de cerámica que contiene la diana de zinc metálico irradiado se coloca dentro del cuerpo de sublimación. El cuerpo de sublimación está acoplado a una fuente de vacío, que forma una junta de vacío hermética a fugas a temperaturas entre aproximadamente 500 y
45 aproximadamente 700 °C. El material del cuerpo de sublimación de cerámica debe seleccionarse para prevenir una reacción química con el líquido y el vapor de zinc, pero el vapor de zinc procedente de la sublimación debe depositarse y adherirse físicamente al interior de regiones más frescas del tubo que no están directamente calentadas. Adicionalmente, después de un calentamiento posterior, el zinc depositado debe fundirse y fluir libremente para posterior recuperación del costoso Zn68 para recargar y fundir un nuevo lingote diana dentro de una
50 nueva cápsula. Por esta razón, ciertos no metales, tales como cuarzo/vidrio, no son apropiados para el cuerpo de sublimación. La alúmina es un ejemplo de un material de construcción satisfactorio para el tubo de sublimación.

Además, la presente invención proporciona un método mejorado para recuperar el Zn68 sublimado a partir del tubo de sublimación. En particular, el tubo de sublimación de cerámica de extremo abierto se invierte sobre una tolva con
55 el fin de llenar una nueva cápsula de cerámica. El tubo de sublimación invertido y la tolva se colocan dentro de un entorno hermético y se calientan en una atmósfera inerte. La tolva canaliza el zinc fundido al interior de la nueva cápsula de cerámica. Para este proceso, la tolva debe construirse a partir de un material no metálico que no presenta ninguna reacción química con el Zn fundido; el grafito o el carbón vítreo son materiales satisfactorios, que pueden fabricarse fácilmente en las dimensiones de la tolva deseadas para alinearse apropiadamente con la
60 abertura del tubo.

Detalles adicionales respecto a la sublimación e irradiación de zinc para producir radioisótopo Cu67 se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos N.º 12/462.099, presentada el 29 de julio de 2009, cuya divulgación se
65 incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

Breve descripción de los dibujos

La invención consiste en ciertas características novedosas y una combinación de partes descritas completamente en lo sucesivo en el presente documento, ilustradas en los dibujos adjuntos, y particularmente indicadas en diversos aspectos de la invención, entendiéndose que pueden realizarse diversos cambios en los detalles sin alejarse del espíritu, o sacrificar cualquiera de las ventajas de la invención descrita.

La figura 1 representa una representación en despiece ordenado de una unidad diana útil en los métodos de la presente invención, en sección transversal parcial.

La figura 1A representa una representación isométrica de un diseño de unidad diana alternativa, ensamblada completamente.

La figura 2 representa una representación isométrica ensamblada de la unidad diana de la figura 1, ensamblada.

La figura 3 representa una vista en plata superior de la unidad diana ensamblada de la figura 1.

La figura 4 representa una vista en planta inferior de la unidad diana ensamblada de la figura 1.

La figura 5 representa una representación en sección transversal del aparato de sublimación útil en los métodos de la presente invención.

La figura 5A representa una vista de sección transversal detallada de la parte acopladora del aparato de la figura 5.

La figura 5B representa una representación isométrica de un diseño de carga de vacío alternativo para el aparato de la figura 5, parcialmente desensamblado.

La figura 5C representa una representación isométrica del diseño de carga de vacío alternativo mostrado en la figura 5B, completamente ensamblado.

La figura 6 representa una representación de sección transversal del tubo de sublimación y la tolva útiles en los métodos de la presente invención.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

La presente invención proporciona un método para producir radioisótopo Cu67 que comprende irradiar una diana de Zn68 metálica con un haz de rayos gamma de alta energía para convertir átomos de Zn68 en Cu67, y a continuación aislar el Cu67 de la diana irradiada.

Preferentemente, la diana a irradiar comprende al menos aproximadamente el 90 % de Zn68, más preferentemente al menos aproximadamente el 95 % de Zn68, y aún más preferentemente al menos aproximadamente el 99 % de Zn68. Se prefiere particularmente que la diana de Zn68 incluya un nivel de contaminante de cobre tan bajo como es práctico, con el fin de minimizar la cantidad de cobre frío recuperada después de la irradiación para producir Cu67 radiactivo. Pude obtenerse Zn68 que contiene niveles bajos de cobre, por ejemplo, mediante sublimación repetida o mediante afino por zonas del Zn68. En cada etapa de sublimación, menos del 10 % de la pequeña cantidad de cobre en el material diana es transferido con el material sublimado, alcanzando de este modo una mayor proporción de cobre radiactivo respecto a cobre frío después de cada ciclo hasta que sustancialmente todo el cobre frío se ha agotado en el zinc.

La cantidad, Q1, de cobre inicial en la diana de zinc en masa puede medirse, al igual que la cantidad de cobre, Q2, que queda en el depósito de zinc sublimado. La medida $r = (Q2/Q1) \times 100$ % (es decir, el porcentaje de cobre que queda en el zinc sublimado) es un factor de calidad, que proporciona una evaluación de la eficiencia del proceso de sublimación para eliminar cantidades traza de cobre a partir del zinc en masa. En seis series de sublimación diferentes, el porcentaje de cobre eliminado del zinc durante la sublimación estaba en el intervalo del 85 al 99,5 % (es decir, se observaron valores de $r = 0,5$ %, $r < 1,4$ %, $r = 2,5$ %, $r = 3,6$ %, y $r \leq 15$ %). Basándose en estas observaciones, el reciclado del material de zinc diana reducirá probablemente cantidades traza de cobre frío en órdenes de magnitud después de varios ciclos de sublimación. Por lo tanto, utilizar Zn68 que ha sido sublimado repetidamente (por ejemplo, sublimado de Zn68 recuperado a partir de series repetidas de los presentes métodos), rebajará el nivel de cobre frío presente en el Cu67 obtenido después de la irradiación, y de este modo incrementará la actividad específica del Cu67 en el cobre aislado a partir del proceso. El procedimiento de procesamiento de sublimación puede proporcionar, de este modo, una actividad específica extremadamente elevada de Cu67. Por ejemplo, el producto de radioisótopo Cu67 suministrado a los clientes puede tener menos de diez átomos de cobre (no radiactivo, estable) frío por cada átomo de Cu67. Esto es equivalente a una actividad específica de ≥ 75 kCi/gramo de cobre.

La diana de Zn68 presente en la cápsula de cerámica puede estar configurada de cualquier manera adecuada y conveniente. Por ejemplo, la diana puede estar configurada en forma de un tronco, un cilindro recto, o cualquier otra masa sólida de forma adecuada, y similares. La diana y la cápsula también pueden estar alojadas en una unidad según se desee, lo que preferentemente proporciona una junta hermética al agua para la cápsula. El Zn68 dentro de la cápsula puede ser cualquier lingote monolítico sólido en contacto hermético con la cápsula, tal como una placa sólida, un cilindro sólido, o cualquier otra configuración adecuada. Puede conseguirse un buen contacto físico entre el lingote sólido y la cápsula mediante pre-sublimación del zinc para garantizar la eliminación de oxígeno del metal. La diana tiene preferentemente una masa en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 gramos, aunque también son posibles dianas más pequeñas y más grandes.

La diana de Zn68 es irradiada con un haz de rayos gamma que tiene una intensidad de al menos aproximadamente 1,3 kW/cm², y que comprende rayos gamma que tienen una energía de al menos aproximadamente 30 MeV. En una realización preferida, los rayos gamma se producen irradiando una diana de tántalo (convertidor de Ta) con un haz de electrones de alta energía (por ejemplo, 40-50 MeV, 6-10 kW) a partir de un acelerador lineal. La irradiación produce rayos gamma de energía adecuada para convertir Zn68 en Cu67. Preferentemente, el tántalo es irradiado con un haz de electrones de alta potencia que tiene una energía del haz en el intervalo de aproximadamente 40 MeV a aproximadamente 100 MeV y una corriente del haz en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 microAmperios. La irradiación del tántalo da como resultado la producción de rayos gamma que tienen una energía en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 MeV, lo que es muy adecuado para la conversión de Zn68 en Cu67. Preferentemente, la irradiación continúa hasta que la conversión de Zn68 en Cu67 produce una actividad de Cu67 en la diana de al menos aproximadamente 5 millicuries por gramo de diana (mCi/g), más preferentemente al menos aproximadamente 10 mCi/g, aún más preferentemente al menos aproximadamente 20 mCi/g. Los tiempos de irradiación típicos están en el intervalo de aproximadamente 24 a 72 horas.

El convertidor de tántalo preferentemente tiene un grosor en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mm y puede comprender una única placa de tántalo o múltiples placas apiladas. Los materiales convertidores alternativos incluyen tungsteno (preferentemente revestido con una fina capa de Ta para estabilidad química), o metales más pesados tales como plomo (por ejemplo, encerrado en una camisa sellada).

El convertidor de tántalo y la diana de Zn68 pueden estar configurados de cualquier manera adecuada dentro del haz de electrones del acelerador lineal. Debido al calentamiento inevitable del convertidor y la diana, puede requerirse refrigeración durante la irradiación para evitar un fallo mecánico de la diana (por ejemplo, fusión). Preferentemente, el convertidor y la diana se refrigeran mediante un sistema de refrigeración recirculante (por ejemplo, sumergido en un baño de agua de refrigeración por flujo forzado) mientras está en la trayectoria del haz del acelerador lineal. La cápsula de cerámica diana está montada en un soporte o unidad diana que es hermética al agua y puede incluir aletas de refrigeración en un número y tamaño adecuados para ayudar a disipar el calor generado durante la irradiación, si se desea. La unidad o soporte de diana con su diana incluida preferentemente está sumergida dentro de agua de refrigeración durante la irradiación. Después de la irradiación, el acelerador lineal es apagado, el flujo de agua de refrigeración se detiene, y la unidad diana se retira para procesamiento para recuperar el de ella Cu67.

La figura 1 ilustra una vista de sección transversal parcial de una realización ejemplar de la unidad diana 10, que alberga la diana y la cápsula durante la irradiación. La unidad diana 10 incluye un cuerpo de jaula roscado 20 y un tapón de rosca 36, que pueden enroscarse entre sí para albergar la cápsula 40. El cuerpo de jaula 20 es sustancialmente cilíndrico teniendo una parte superior 22 que define un orificio 24 y una parte inferior con rosca macho abierta 26, que define una abertura 28 dimensionada y configurada para recibir la cápsula 40. El cuerpo de jaula 20 define también orificios oblongos circunferenciales 30. Una parte 32 del cuerpo de jaula 20 entre la parte inferior con rosca macho 26 y los orificios 30 define un surco 35. La cápsula 40 incluye un extremo cerrado 42 y un extremo abierto 44, que juntos definen la cavidad para la diana 45. La tapa metálica 46 incluye el extremo cerrado 48 y el extremo abierto 50, que está dimensionado y configurado para recibir el extremo abierto 44 de la cápsula 40. La empaquetadura 51 está dispuesta dentro de la tapa 46 para sellarse contra el extremo abierto 44 de la cápsula 40. Cuando está ensamblado, el extremo cerrado 42 de la cápsula 40 está recibido dentro del extremo abierto 28 del cuerpo de jaula 20, mientras que la tapa 46 cubre el extremo abierto 44 de la cápsula 40, con la empaquetadura 51 entre ambas. La parte con rosca hembra 38 del tapón de rosca 36 se acopla con la parte con rosca macho 26 del cuerpo de jaula 20 de modo que el tapón de rosca 36 y el cuerpo de jaula 20 juntos ejercen suficiente fuerza sobre el tapón 36 para proporcionar una junta hermética al agua sobre el extremo abierto 44 de la cápsula 40. Preferentemente, la arandela 53 está incluida entre el tapón de rosca 36 y el extremo cerrado 48 de la tapa 46. En una realización preferida, la empaquetadura 51 está compuesta por grafito porque es altamente resistente a la radiación. La empaquetadura 51 puede estar compuesta por otros materiales, excluyendo aquellos que contienen cobre.

La figura 2 proporciona una vista isométrica de la unidad diana 10 ensamblada. Tal como se ilustra en la figura 2, el tapón de rosca 36 incluye regiones aplanadas 37 para proporcionar superficies adecuadas para facilitar el apriete del tapón de rosca 36 y el cuerpo de jaula 20, por ejemplo, a mano o con una lleva inglesa. La figura 3 proporciona una vista en plata superior de la unidad diana 10, mientras que la figura 4 muestra una vista en planta inferior, e ilustra la colocación de cuatro regiones aplanadas 37 separadas simétricamente a lo largo de la circunferencia del tapón de rosca 36.

La figura 1A ilustra una realización alternativa de la unidad diana 10, en la que el cuerpo de jaula 20a define un mayor número de orificios 30a que el cuerpo de jaula 20 de la figura 1. Los orificios 30 y 30a pueden estar configurados de cualquier forma o manera deseada. El propósito de incluir los orificios 30 o 30a en la unidad diana 10 o 10a es permitir que el aire de refrigeración contacte con la cápsula 40 durante la irradiación para prevenir la fusión o la fusión parcial del lingote diana de zinc durante la irradiación.

La cápsula 40 es un crisol de cerámica, y puede estar construida de alúmina o nitruro de aluminio, por ejemplo, dado que estos materiales no se combinan químicamente con zinc. Se prefiere alúmina dado que es económica y es un

material bien caracterizado. Los resultados del ensayo han mostrado que el uso de cápsulas compuestas por alúmina mediante los métodos y el equipo desvelados no introduce metal indeseable y otras impurezas en el Cu67 resultante en cantidades significativas. Los ensayos también han mostrado que la diana de zinc inicial (o cualquier zinc fresco para compensar las pérdidas) debe estar sustancialmente libre de trazas de oxígeno, por ejemplo, purificando el zinc mediante sublimación para eliminar trazas de oxígeno; esto promueve de forma benéfica buen contacto físico, después de la fundición, entre el lingote de zinc sólido refrigerado y la cápsula de cerámica. Si el oxígeno está presente en el zinc, puede formarse un espacio entre la cápsula y el lingote de zinc tras la refrigeración del zinc fundido después del llenado de la cápsula. Dichos espacios pueden causar refrigeración ineficiente, y fallo de la diana. Cuando están ensamblados, un pequeño espacio de expansión, de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 mm, preferentemente está provisto entre el lingote de zinc y la tapa metálica 46. Este espacio es suficiente para proporcionar al zinc la adecuada fluencia térmica para evitar agrietar la cápsula a medida que se expande bajo calentamiento de alta potencia. En otras realizaciones, una pequeña laminilla de zinc puede estar encajada dentro del espacio para evitar la fuga de corriente durante la irradiación del haz de electrones, desde el metal de zinc hasta la tapa metálica. Los ensayos han demostrado que no hay corrosión galvánica dentro de la cápsula 40 durante las operaciones del haz.

Los cuerpos de jaula 20 y 20a proporcionan protección física a la cápsula de cerámica 40, así como una conexión de interfaz a la cámara para la diana en el *linac* de electrones. En una realización preferida, los cuerpos de jaula 20 o 20a y el tapón de rosca 36 están compuestos por diferentes aleaciones de aluminio para minimizar la posibilidad de desgaste por roce continuo de la rosca. Por ejemplo, los cuerpos de jaula 20 o 20a pueden estar compuestos por Al 6061 y el tapón de rosca 36 puede estar compuesto por Al 2024.

El tamaño y la configuración de la unidad diana (por ejemplo, 10 o 10a) vienen dictados por el tamaño y la configuración de la cámara para la diana y la cantidad de zinc a irradiar. Por lo tanto, la configuración de la unidad diana puede modificarse sin alejarse del espíritu de la invención. Aunque la realización preferida utiliza un cuerpo de jaula, tapa que tiene una empaquetadura, arandela y tapón de rosca para asegurar la cápsula dentro de la unidad diana, pueden utilizarse menos componentes, siempre que se cree una junta hermética al agua para la cápsula diana.

Después de que el Zn68 ha sido irradiado durante un periodo de tiempo suficiente, el Cu67 producido en la diana se aísla del Zn68 mediante cualquier método adecuado. Por ejemplo, a la diana metálica se le puede hacer reaccionar con un ácido para disolver los metales y producir una mezcla de iones metálicos (por ejemplo, iones de zinc y cobre). Los iones metálicos pueden separarse a continuación entre sí mediante técnicas químicas que son bien conocidas en la técnica, incluyendo extracción de iones, intercambio iónico, precipitación de sales metálicas insolubles, y similares. Preferentemente, el zinc se separa del cobre mediante medios físicos, por ejemplo, sublimación de zinc.

El zinc puede eliminarse fácilmente por sublimación del cobre a una temperatura elevada al vacío. En una realización preferida, el Cu67 se aísla mediante sublimación del zinc a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 700 °C al vacío, preferentemente a una presión en el intervalo de aproximadamente 10^{-3} a aproximadamente 10^{-5} Torr, para eliminar una parte sustancial del zinc y producir un residuo que contiene Cu67. Preferentemente, al menos aproximadamente el 90 %, el 95 % o el 99 % del zinc se elimina mediante sublimación, más preferentemente al menos aproximadamente el 99,9 %, aún más preferentemente al menos aproximadamente el 99,99 %, basándose en el peso. El residuo que contiene Cu67 preferentemente se purifica adicionalmente mediante medios químicos, tales como reacción con un ácido acuoso para formar una solución de iones metálicos, seguida por extracción de iones, intercambio iónico, o una combinación de los mismos para recuperar iones Cu67.

Un ejemplo de aparato de sublimación 60 para uso en los métodos de la presente invención se muestra en la figura 5 y la figura 5A, en sección transversal. El aparato de sublimación 60 comprende el tubo de sublimación 62, la cápsula 40, la unidad acopladora 66 y la cúpula de vacío 64, que incluye el puerto 65 para fijación a una fuente de vacío. El tubo de sublimación 62 incluye el extremo abierto 61, que está dimensionado y configurado para tener una dimensión similar al extremo abierto 63 de la cúpula de vacío 64. La unidad acopladora 66 sella el extremo abierto 61 del tubo 62 al extremo abierto 63 de la cúpula de vacío 64, por medio de juntas tóricas 86 y 88.

La figura 5A proporciona una vista de sección transversal detallada de la unidad acopladora 66, que comprende una funda tubular 68, que está roscada en cada extremo mediante regiones con rosca macho 70 y 72. Los anillos 74 y 78 incluyen regiones con rosca hembra 76 y 80, que están dimensionadas y configuradas para acoplarse a regiones con rosca macho 70 y 72 de la funda 68. Las arandelas 82 y 84 están encajadas dentro de anillos 74 y 78, respectivamente. Las juntas tóricas 86 y 88 están dispuestas entre los extremos de la funda 68 y las arandelas 82 y 84 cuando la unidad 66 está ensamblada. Cuando los anillos 74 y 78 están enroscados sobre la funda 68, las juntas tóricas 88 y 86 están comprimidas entre la funda 68 y las arandelas 82 y 84. El anillo 74 define un orificio 71 que está dimensionado y configurado para recibir el extremo abierto 61 del tubo de sublimación 62, mientras que el anillo 78 define el orificio 79, que está dimensionado y configurado para recibir el extremo abierto 63 de la cúpula de vacío 64. Las juntas tóricas 86 y 88 están dimensionadas para encajar herméticamente contra las circunferencias exteriores del tubo de sublimación 62 y la cúpula de vacío 64, respectivamente. Cuando los anillos 74 y 78 están

apretados sobre la funda 68 con el tubo 62 y la cúpula de vacío 64 recibidos en los orificios 71 y 79, las juntas tóricas 86 y 88 se vuelven comprimidas contra el tubo 62 y la cúpula de vacío 64 para formar una junta hermética a vacío entre el tubo 62 y la cúpula de vacío 64.

5 En uso, el aparato de sublimación 60 está ensamblado con la cápsula 40, que contiene un lingote sólido 90 de Zn68 irradiado, y está situado dentro del tubo de sublimación 62. La unidad acopladora 66 está apretada para proporcionar una junta hermética a vacío, y la parte inferior del tubo 62 está calentada a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 700 °C, mientras se aplica un vacío en el intervalo de aproximadamente 10^{-3} a aproximadamente 10^{-5} Torr mediante el puerto 65. El zinc procedente del lingote 90 sublima
10 y se recoge a lo largo de la superficie interna del tubo 62 en áreas que no están calentadas, dejando atrás un residuo de Cu67 en la cápsula 40 al final del proceso de sublimación. El ciclo de calentamiento y sublimación debe ser suficientemente lento para evitar el agrietamiento térmico del tubo de sublimación 62 tal como es conocido por los expertos en la materia. Después de que la sublimación está completa, el calentamiento cesa, y se deja enfriar al aparato a una velocidad relativamente lenta.

15 El tubo de sublimación 62 preferentemente está compuesto por un material cerámico, tal como alúmina o nitruro de boro, dado que no existe reacción química entre la cerámica y el metal de zinc durante la sublimación. Dado que no hay ninguna reacción química, no se introducen impurezas en el Cu67. El material de construcción del tubo de sublimación 62 puede variar, siempre que el material seleccionado no dé como resultado una reacción química corrosiva con el metal del Zn68 y el residuo de Cu67. El uso del aparato de sublimación 60 no está limitado a una separación por sublimación de metal de Zn68 de residuo de Cu67. Si el cuerpo de sublimación se usa para sublimar otros tipos de materiales, el cuerpo de sublimación puede estar compuesto por un material diferente tal como es conocido por los expertos en la materia. La cúpula de vacío 64 puede estar compuesta por cualquier material adecuado, tal como vidrio o metal. En la realización preferida, la unidad acopladora 66 está compuesta principalmente por acero inoxidable, con la excepción de las juntas tóricas, que pueden ser de cualquier material polimérico resistente químicamente adecuado, tal como, por ejemplo, copolímeros de hexafluoropropileno (HFP) y fluoruro de vinilideno (VDF o VF2), terpolímeros de tetrafluoroetileno (TFE), fluoruro de vinilideno (VDF) y hexafluoropropileno (HFP), y similares, fabricados con la marca comercial VITON® por DuPont Performance Elastomers LLC. Pueden utilizarse otros materiales de construcción sin alejarse del espíritu de la invención, siempre
20 que el material seleccionado no dé como resultado contaminación no deseada del Zn68 sublimado y siga proporcionando una junta a presión hermética a fugas.

La figura 5B y la figura 5C proporcionan vistas isométricas de una configuración alternativa para la cúpula de vacío y el acoplador. La figura 5B muestra las partes parcialmente desensambladas, mientras que la figura 5C muestra la cúpula y el acoplador fijados entre sí. La unidad acopladora 66b incluye la funda 68b, que es roscada en un extremo para acoplamiento con el anillo roscado 74b, con una junta tórica, no mostrada, tal como se ha descrito anteriormente con respecto a la figura 5. La funda 68b también incluye una brida 69b en su otro extremo. La cúpula de vacío 64b incluye una empaquetadura 67b que está dimensionada y configurada para sellarse contra la brida 69b, cuando el extremo abierto 63b de la cúpula 64b está recibido dentro de la funda 68b. La abrazadera 75 esta dimensionada y configurada para comprimir la empaquetadura 67b contra la brida 69b, formando una junta hermética a vacío. La cúpula 64b también incluye un puerto de vacío embridado 65b para conexión a una fuente de vacío. En las realizaciones mostradas en las figuras 5B y 5C, los componentes (diferentes de la empaquetadura y la junta tórica) están preferentemente compuestos por un metal tal como acero inoxidable.

45 Los resultados del ensayo han mostrado que la separación de zinc-cobre creada mediante el uso del aparato y los métodos de sublimación desvelados es extremadamente eficiente. Muy poco Cu67 es transportado con el zinc sublimado-depositado y cantidades extremadamente pequeñas de zinc se quedan atrás con el Cu67 en la cápsula. El residuo de Cu67 restante, sin embargo, puede purificarse adicionalmente mediante disolución en un ácido (por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, o una combinación de ácidos minerales). Los ensayos han mostrado que las cerámicas, y en particular alúmina, tienen solubilidad despreciable en ácidos, así que no se introducen sustancialmente impurezas adicionales a través de la purificación adicional del zinc sublimado mediante la solución de ácido.

55 El zinc sublimado puede procesarse adicionalmente para separar eficientemente las trazas restantes de zinc del cobre usando intercambio iónico con una resina de intercambio iónico selectiva de cobre y/o zinc (por ejemplo, una resina de amina cuaternizada), intercambio aniónico (columnas AG 1-X8 de BioRad), o un reactivo extractor quelante o solvatante, preferentemente inmovilizado sobre una resina de intercambio iónico o sustrato de sílice, para dar una sal de Cu67 de pureza adecuada y actividad específica para uso en aplicaciones médicas humanas. En una realización, el residuo de cobre se disuelve en ácido clorhídrico y los iones de Cu67 resultantes se purifican sobre una resina de intercambio iónico de amina cuaternaria, tal como se conoce bien en la técnica (véase, por ejemplo, Mushtaq, A., Karim, H., Khan, M., 1990. Production of no-carrier-added ^{64}Cu and ^{67}Cu in a reactor. J. Radioanal. Nucl. Chem. 141, 261-269).

65 Los reactivos extractores quelantes y solvatantes de metales adecuados se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, los reactivos extractores de la marca CYANEX® disponibles de Cytec Industries, Inc., West Patterson, N.J., que comprenden materiales organofosforosos tales como óxidos de organofosfina, ácidos organofosfóricos, y

ácido organotiofosfínicos. Dicho reactivo extractor puede estar inmovilizado sobre perlas de resina o sílice, tal como se conoce en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N.º 5.279.745; Kim et al., Korean Journal of Chemical Engineering, 2000; 17(1): 118-121; Naik et al., Journals of Radio analytical and Nuclear Chemistry, 2003; 257(2): 327-332; Chah et al, Separation Science and Technology, 2002; 37(3): 701-716; y Jal et al., Talanta, 2004; 62(5): 1005-1028. El Cu67 recuperado después del intercambio iónico normalmente puede obtenerse en actividad específica de hasta 100 kCi/g a una pureza adecuada para uso médico humano.

El sublimado de Zn68 se recicla preferentemente para uso como otra diana, para reducir el nivel de contaminante de cobre frío en la diana de Zn68 con cada reciclado sucesivo, dando de este modo un residuo de cobre radiactivo que contiene una mayor proporción de Cu67 respecto a cobre no radiactivo después de cada etapa de reciclado, tal como se ha descrito anteriormente.

La figura 6 muestra un aparato de reciclado ejemplar 100 para reciclar sublimado de Zn68 105 para uso como otra diana. El aparato de reciclado 100 incluye un tubo de sublimación 62, una tolva 102 y una cápsula 40 (por ejemplo, tal como se describe en las figuras 1-5). Incluyendo el tubo de sublimación 62 sublimado de Zn68 105 sobre la pared interior del tubo se invierte y se coloca sobre la tolva 102. La tolva 102 tiene un exterior sustancialmente cilíndrico e incluye un embudo interno 104 configurado para depositar Zn68 líquido fundido en la cápsula 40 cuando el tubo de sublimación 62 es calentado para fundir el zinc depositado sobre el interior del tubo. En la realización preferida, la tolva 102 está compuesta por un grafito de alta densidad, alta pureza tal como POCO; opcionalmente el grafito puede estar revestido con carbón vítreo. La tolva 102, sin embargo, puede estar compuesta por diversos materiales diferentes, siempre que el material no reacciones químicamente con el zinc líquido.

Durante el uso, el aparato de reciclado 100 se coloca dentro de un entorno hermético (no mostrado) tal como es conocido por los expertos en la materia para crear una estructura de gas inerte sustancialmente libre de oxígeno alrededor del aparato 100. El entorno hermético se inserta a continuación en un horno u otro aparato de calentamiento de modo que el zinc sublimado 105 se funde desde el tubo de sublimación 62. El entorno hermético puede estar compuesto por cuarzo, acero, o cualquier otro material adecuado. La tolva 102 dirige el Zn68 líquido fundido en la cápsula 40. En la realización preferida, este proceso se realiza con una carga de gas inerte a presión atmosférica, con temperaturas en el intervalo de aproximadamente 450 a aproximadamente 550 °C. Los experimentos han demostrado que es posible procesar y reciclar el zinc de la manera descrita en nuevos lingotes diana contenidos dentro de nuevas cápsulas con pérdida despreciable del material de zinc. El ciclo de fusión y llenado debe ser suficientemente lento (de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 °C por minuto de velocidad de calentamiento) para evitar agrietamiento térmico del tubo de sublimación (por ejemplo, un tubo de alúmina).

Mediciones han mostrado que la unidad diana desvelada en el presente documento da como resultado una dosis de radiación por unidad de tiempo muy baja desde los materiales estructurales dado que la alúmina y el aluminio son materiales de baja activación. Después de operaciones en *linac*, el principal peligro de radiación es proporcionado por el propio material diana de zinc. Las operaciones con Zn68 enriquecido (>99 %) se caracterizan por una activación aún más baja, dado que Cu67 será el isótopo predominante, y tiene una emisión gamma muy suave que es fácil de blindar.

El siguiente ejemplo se proporciona para ilustrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente invención, y no debe interpretarse que limita la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1. Sublimación del lingote diana de zinc.

La separación por sublimación del zinc metálico irradiado del radioisótopo Cu67 se consiguió en un lingote diana de zinc. El lingote diana de zinc sólido dentro de una cápsula de alúmina se colocó dentro de un tubo de sublimación de aluminio hermético a vacío. La parte inferior del tubo de sublimación se colocó en un horno de tubos y se calentó en un vacío interno, a aproximadamente 700 °C. El zinc sublimado se depositó sobre la parte superior más fresca del tubo de sublimación, que estaba fuera del horno. La sublimación se producía muy rápidamente, a aproximadamente más de 40 g/h en un modesto vacío de aproximadamente 1 mTorr. El ciclo de calentamiento y sublimación era suficientemente lento, de aproximadamente menos de 3 °C por minuto, para evitar agrietamiento térmico de la alúmina. Una vez que el proceso de sublimación estaba completo, el horno se apagó y se permitió enfriar al sistema a una velocidad lenta.

Todas las referencias, incluyendo publicaciones, solicitudes de patente, y patentes, mencionadas en el presente documento se incorporan por el presente como referencia en la misma medida que si se indicara individual y específicamente que cada referencia se incorporaba como referencia y se describieran en su totalidad en el presente documento.

Debe interpretarse que el uso de los términos “un” y “una” y “el/la” y referencias similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Las expresiones “que comprende”, “que tiene”, “que incluye”, y “que contiene” deben interpretarse como expresiones abiertas (es decir, que significan “que incluye, aunque sin limitarse a”,) a menos que se indique lo contrario. La

mención de intervalos de valores en el presente documento pretende simplemente servir como un método abreviado para mencionar individualmente cada valor independiente que está dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor independiente se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. Todos los valores numéricos obtenidos mediante medición (por ejemplo, peso, concentración, dimensiones físicas, velocidades de eliminación, caudales, y similares) no deben interpretarse como números absolutamente precisos, y debe considerarse que abarcan valores dentro de los límites conocidos de las técnicas de medición usadas habitualmente en la técnica, independientemente de si el término "aproximadamente" se indica o no explícitamente. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o sea claramente contradicho de otro modo por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento, pretende meramente iluminar mejor ciertos aspectos de la invención y no plantea una limitación al alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. No debe interpretarse que ningún lenguaje en la memoria descriptiva indica ningún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

En el presente documento se describen realizaciones preferidas de esta invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Variaciones de esas realizaciones preferidas pueden volverse evidentes para los expertos en la materia tras leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la materia empleen dichas variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de otra manera a cómo se ha descrito específicamente en el presente documento. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del asunto mencionado en las reivindicaciones adjuntas en el presente documento según se permita por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de la misma está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga de otro modo claramente por el contexto.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir radioisótopo Cu67 que comprende irradiar un lingote diana metálico de Zn68, contenido dentro de una cápsula sellada y en contacto íntimo con ésta, con un haz de rayos gamma de alta energía para convertir al menos una parte del Zn68 en Cu67, y a continuación aislar Cu67 de la diana irradiada; en el que la cápsula está compuesta por un material cerámico que no reacciona químicamente con el zinc fundido; el material cerámico se selecciona para promover el contacto físico estrecho entre la cerámica y el lingote diana de Zn68 sólido para proporcionar una interfaz hermética para buena conductividad térmica; y el Zn68 está sustancialmente libre de trazas de oxígeno residual que interfieren en el contacto del Zn68 con la cápsula.
2. El método de la reivindicación 1, en el que aislar Cu67 comprende eliminar por sublimación zinc a partir del lingote diana irradiado a una temperatura elevada al vacío sobre un tubo de sublimación, opcionalmente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 700 °C a una presión en el intervalo de aproximadamente 10^{-5} a aproximadamente 10^{-3} Torr, para dejar un residuo metálico sustancialmente libre de zinc que contiene Cu67 en la cápsula, en el que el tubo de sublimación está compuesto por un material cerámico que no reacciona químicamente con el zinc fundido.
3. El método de la reivindicación 2, que comprende además hacer reaccionar el residuo metálico dentro de la cápsula con un ácido acuoso para la separación de los iones Cu67 de cualquier zinc que quedara en la cápsula después de sublimar el zinc.
4. El método de la reivindicación 3, que comprende además eliminar el zinc restante de los iones Cu67 mediante intercambio aniónico.
5. El método de la reivindicación 2, que comprende además recuperar el Zn68 sublimado a partir del tubo de sublimación invirtiendo el tubo de sublimación que contiene el Zn68 sublimado sobre una tolva que contiene una cápsula de cerámica sustancialmente vacía; colocar el tubo de sublimación invertido y la tolva que contiene una cápsula de cerámica sustancialmente vacía dentro de un entorno hermético con una carga de gas inerte; y calentar al menos una parte del entorno hermético de modo que el Zn68 fundido se dirija al interior de la cápsula de cerámica; y opcionalmente repetir la etapa de irradiar el Zn68 depositado dentro de la cápsula de cerámica sellada con un haz de rayos gamma de alta energía para convertir al menos una parte del Zn68 en Cu67, y a continuación aislar Cu67 de la diana irradiada.
6. El método de la reivindicación 5, en el que la tolva está compuesta por grafito.
7. El método de la reivindicación 1, en el que la cápsula está compuesta por un material seleccionado entre el grupo que consiste en alúmina y nitruro de aluminio.
8. El método de la reivindicación 1, en el que la cápsula está sellada dentro de un cuerpo diana que comprende un cuerpo de jaula acoplado a un tapón enroscable para formar una junta sustancialmente hermética al agua sobre la cápsula.
9. El método de la reivindicación 8, en el que el cuerpo diana comprende además una tapa que se fijará a la cápsula y una arandela colocada entre la tapa y la cápsula para ayudar en la creación de una junta hermética al agua.
10. Una unidad diana para producir radioisótopo Cu67, que comprende:
un cuerpo de jaula acoplado de forma que pueda liberarse a un tapón enroscable; y
una cápsula de cerámica que comprende un lingote diana de Zn68 sólido y que tiene un extremo abierto y un extremo cerrado;
en la que la cápsula de cerámica está sellada dentro del cuerpo diana entre el cuerpo de jaula y el tapón enroscable para formar una junta sustancialmente hermética al agua sobre el extremo abierto de la cápsula; la cápsula está compuesta por un material cerámico que no reacciona químicamente con el zinc fundido; el material cerámico se selecciona para promover el contacto físico estrecho entre la cerámica y el lingote diana de Zn68 sólido para proporcionar una interfaz hermética para buena conductividad térmica; y el Zn68 está sustancialmente libre de trazas de oxígeno residual que interfieren en el contacto del Zn68 con la cápsula.
11. La unidad diana de la reivindicación 10, en la que el cuerpo diana comprende además una tapa sobre el extremo abierto de la cápsula y una arandela colocada entre la tapa y la cápsula para ayudar en la creación de la junta hermética al agua.
12. La unidad diana de la reivindicación 10, en la que la unidad diana está configurada para acoplarse con un soporte de la diana para irradiación de la diana de Zn68.
13. La unidad diana de la reivindicación 10, en la que la cápsula de cerámica está compuesta por un material seleccionado entre el grupo que consiste en alúmina y nitruro de aluminio.

14. Un dispositivo para la sublimación de Zn68 a partir de Cu67, que comprende:

un tubo de sublimación de cerámica que tiene un extremo abierto y un extremo cerrado;

5 una cápsula de cerámica que contiene un lingote diana de Zn68 sólido que contiene Zn68 y Cu67, y que tiene un extremo abierto y un extremo cerrado; estando la cápsula compuesta por un material cerámico que no reacciona químicamente con el zinc fundido; y

un acoplador dimensionado y configurado para acoplar, de forma que pueda liberarse, el extremo abierto del tubo de sublimación con una fuente de vacío y formar una junta de vacío hermética a fugas cuando el tubo se calienta a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 700 °C.

10 15. El dispositivo de la reivindicación 14, en el que el tubo de sublimación de cerámica está compuesto por un material seleccionado entre el grupo que consiste en alúmina y nitruro de boro; y la cápsula de cerámica está compuesta por un material seleccionado entre el grupo que consiste en alúmina y nitruro de aluminio.

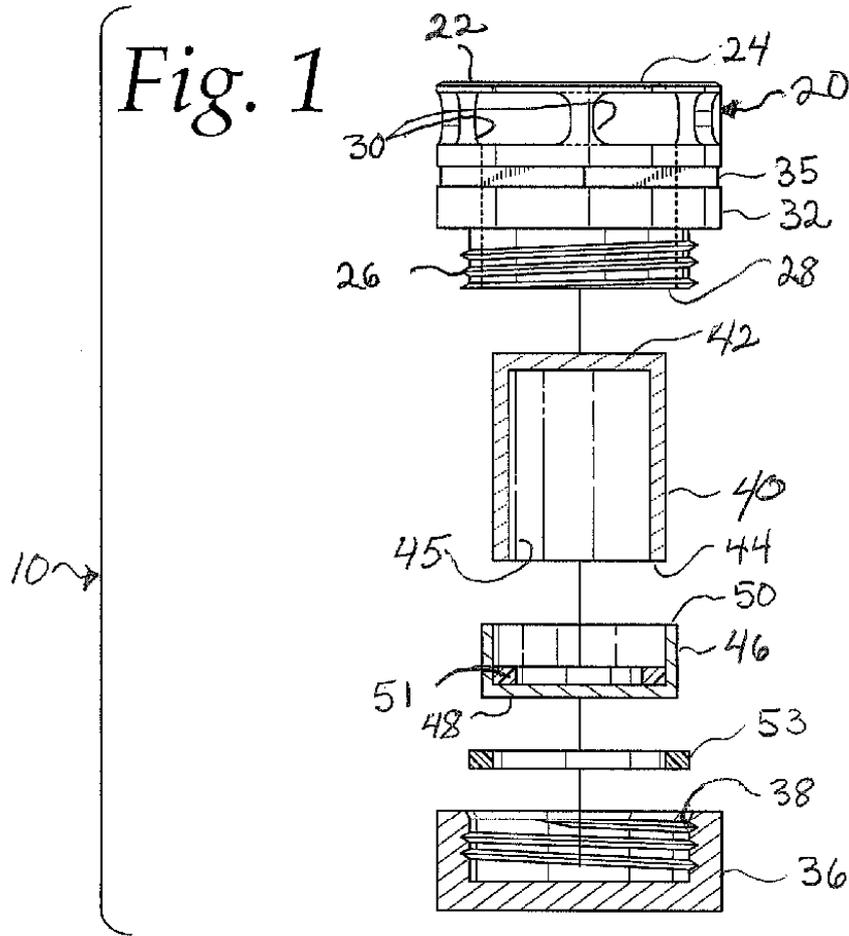


Fig. 1A

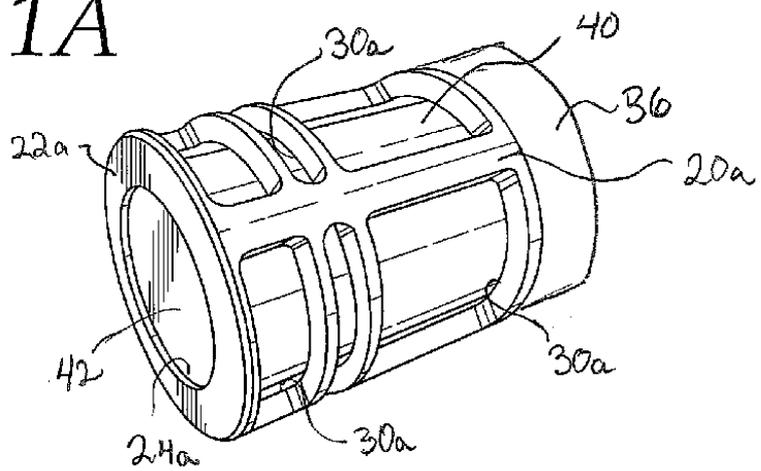


Fig. 2

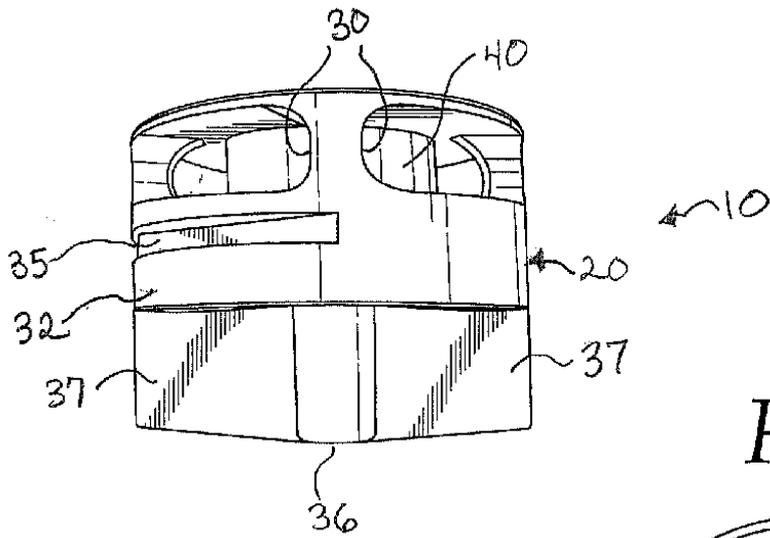


Fig. 3

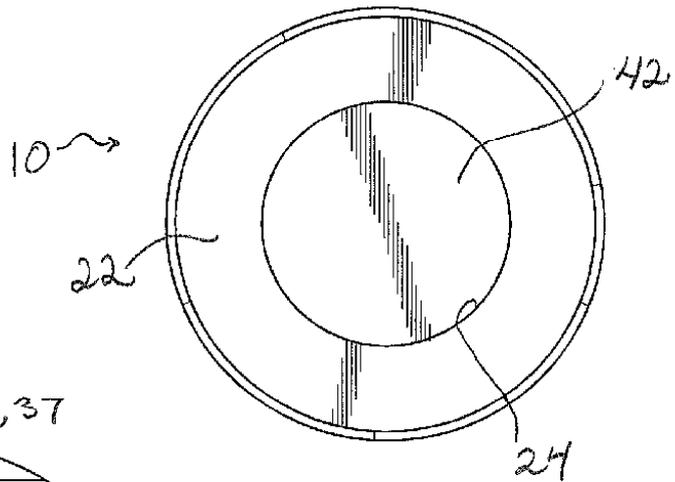
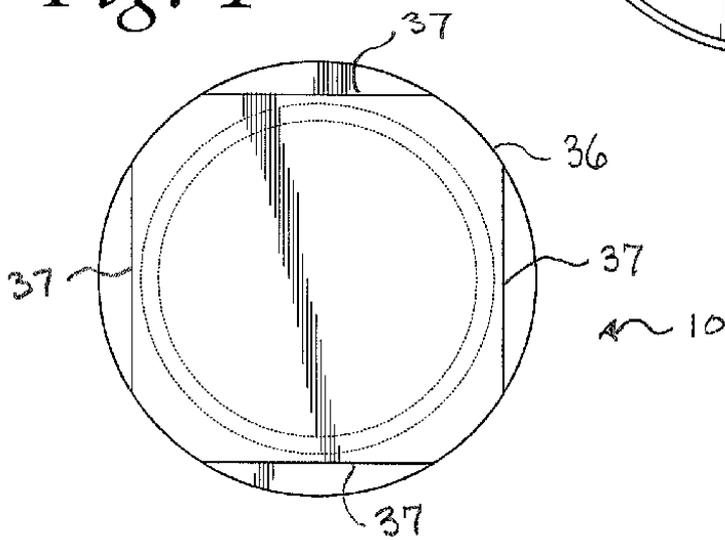


Fig. 4



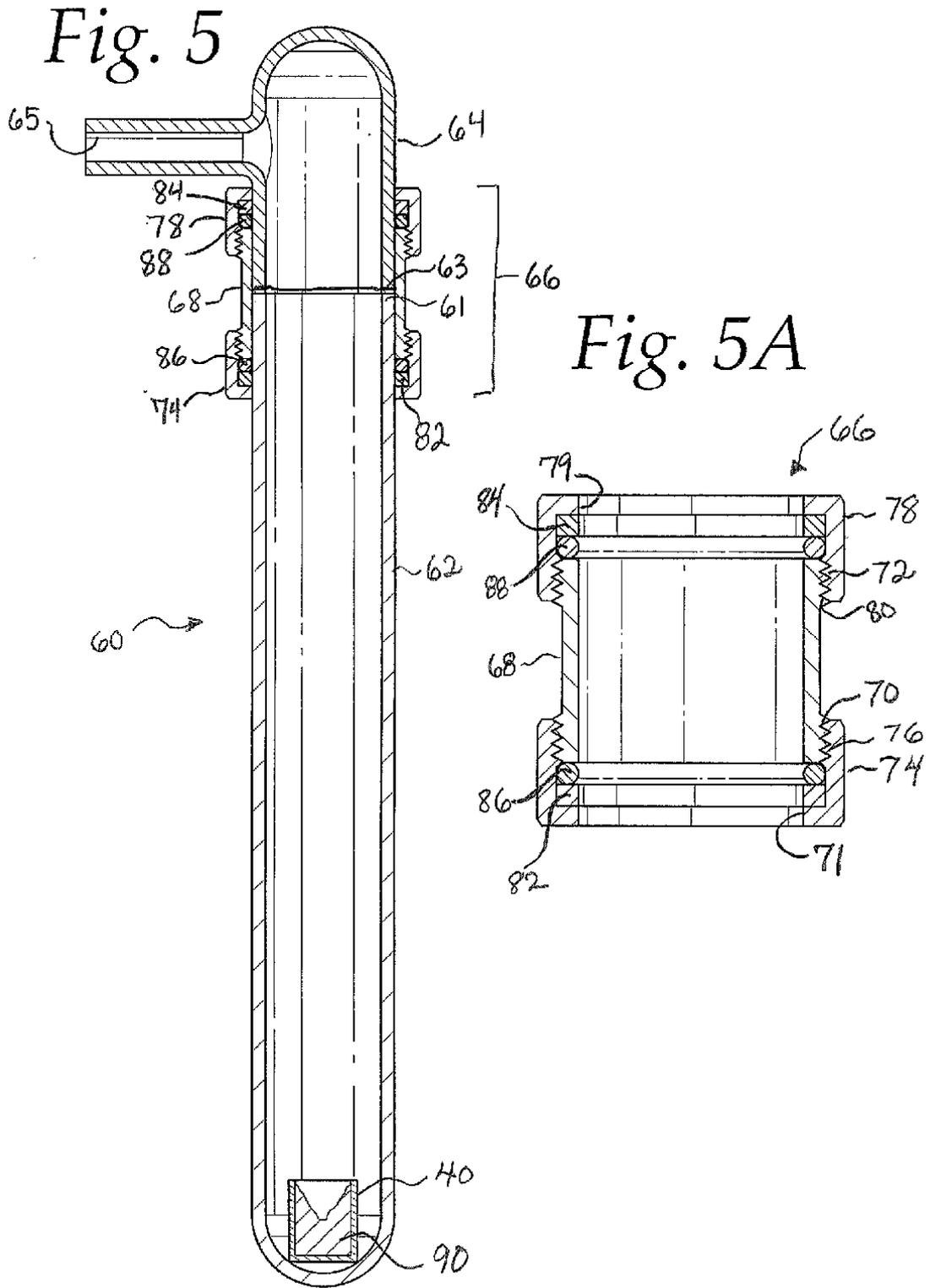


Fig. 5B

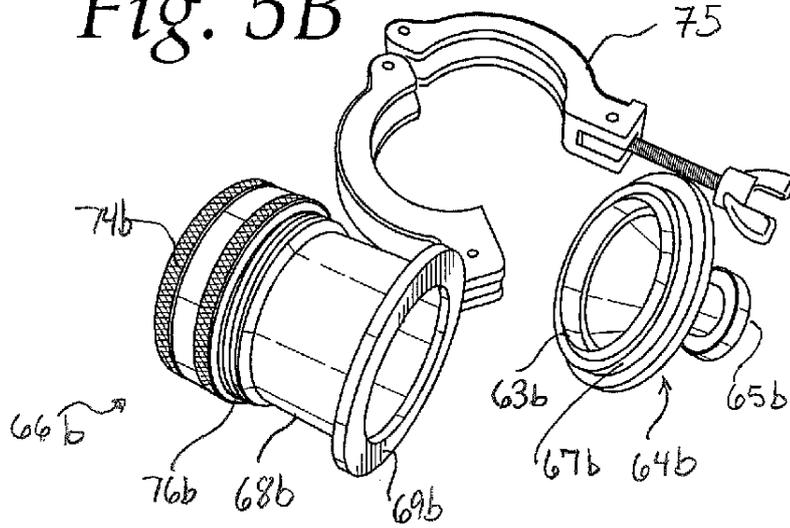


Fig. 5C

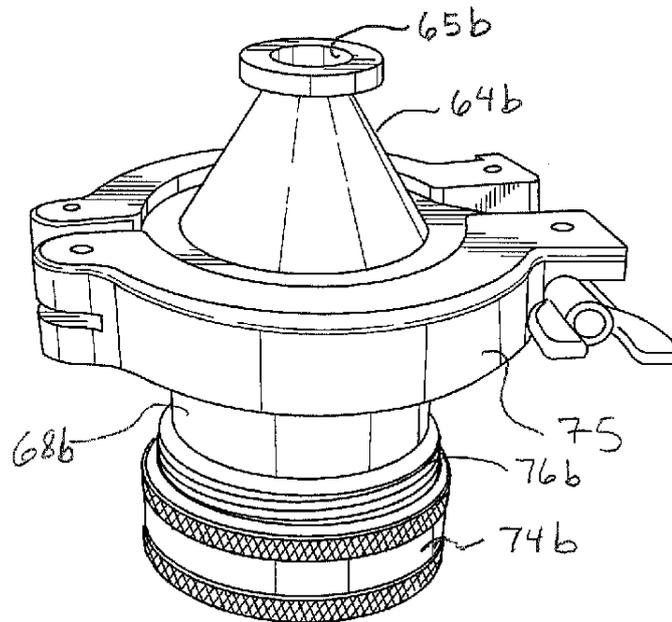


Fig. 6

