(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 624 558**

(51) Int. Cl.:

G21H 5/02	(2006.01)
G21G 4/00	(2006.01)
G21G 4/04	(2006.01)
G21G 4/08	(2006.01)
C07F 7/08	(2006.01)
C07F 7/30	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2010** **E 10151566 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017** **EP 2216789**

(54) Título: **Generador de radionucleido con molécula para la funcionalización de un soporte, la unión de un radionucleido al soporte y generador de radionucleidos para la producción del radionucleido, así como procedimiento de producción**

(30) Prioridad:

06.02.2009 DE 102009007799

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.07.2017

(73) Titular/es:

ITM ISOTOPEN TECHNOLOGIES MUNCHEN AG (100.0%)
LICHTENBERGSTRA&SZLIG;E 1
85748 GARCHING, DE

(72) Inventor/es:

ZHERNOSEKOV, KONSTANTIN y
NIKULA, TUOMO

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 624 558 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Generador de radionucleido con molécula para la funcionalización de un soporte, la unión de un radionucleido al soporte y generador de radionucleidos para la producción del radionucleido, así como procedimiento de producción.

La presente invención hace referencia a una molécula para la funcionalización de la superficie de un soporte inerte y a su utilización en la producción de un radionucleido con un grado elevado de pureza en un generador. La invención hace referencia, en particular, a una molécula para la unión de un nucleido padre radiactivo, en particular de germanio-68, a un soporte.

Los radionucleidos, en particular emisores de positrones, se utilizan en la tomografía por emisión de positrones (PET). En un examen PET a un paciente se visualiza con un detector la distribución de una sustancia, tal como, por ejemplo, una biomolécula, marcada con un emisor de positrones débilmente radiactivo, en un organismo, utilizando la desintegración radiactiva del emisor de positrones.

Dado que las biomoléculas participan en el metabolismo normal del organismo, y a este respecto se acumulan entre otras en células tumorales, puede utilizarse la PET para el reconocimiento de células tumorales.

Un ejemplo de un radionucleido preferido para la PET es galio-68, que puede obtenerse con un sistema generador de radionucleidos germanio-68/galio-68 (1, 2). El isótopo galio-68 se desintegra con una semivida de 67,63 minutos con emisión de un positrón. El galio-68 es muy adecuado debido a sus propiedades físicas y químicas para exámenes médicos nucleares. Debido a su corta semivida es apto, en particular, para el radiomarcado de biomoléculas.

El galio-68 puede obtenerse mediante desintegración radiactiva a partir del nucleido padre germanio-68, que se desintegra con una semivida de 270,8 días.

En el generador el germanio-68 se une a una matriz insoluble de un soporte inerte, en el que, mediante la desintegración continua del germanio, se forma constantemente galio-68, que se puede extraer del generador mediante elución con un disolvente.

Los radionucleidos utilizados para el marcado de productos radiofarmacéuticos deben cumplir unos requisitos de calidad elevados. En particular, los radionucleidos producidos deben presentar un grado elevado de pureza y carecer de impurezas metálicas, dado que estas influyen negativamente en el marcado del producto radiofarmacéutico por medio de reacciones de competencia y pueden reducir el rendimiento de producción que puede alcanzarse técnicamente (3 - 5).

Los sistemas de generador conocidos de germanio-68/galio-68 utilizan para la fase estacionaria como soportes sustancias inorgánicas de intercambio iónico, tales como, por ejemplo TiO_2, SnO_2, $Al(OH)_3$. Por lo tanto, el galio-68 extraído, no obstante, está provisto de forma desfavorable de impurezas metálicas, de modo que es necesaria la purificación del eluato original antes de su utilización en un producto radiofarmacéutico (4, 5).

Como alternativa a sustancias de intercambio iónico inorgánicas, se utilizan como soportes en generadores polímeros orgánicos, en los que, recurriendo a grupos funcionales, se fijan moléculas individuales que presentan una alta afinidad por el germanio. Las moléculas de este tipo pueden ser, por ejemplo, pirogalol o catecol, que forman complejos estables con germanio por medio de grupos hidroxilo fenólicos (Fig. 1A) (6).

En un generador conocido de germanio-68/galio-68 se utiliza una resina fabricada a partir de pirogalol y formaldehído como soporte (4-7). En la preparación de la resina específica de germanio se inmoviliza pirogalol por medio de una copolimerización con formaldehído al soporte. Estos materiales y sistemas de generador presentan, no obstante, una aplicabilidad limitada.

Así, el galio-68 puede obtenerse en los generadores de germanio-68/galio-68 basados en polímero orgánico mencionados anteriormente solo en soluciones ácidas concentradas (3-6 M). Esto requiere un procesamiento posterior del eluato antes de su utilización como producto radiofarmacéutico.

Además, el procedimiento para la síntesis de la resina de pirogalol-formaldehído presenta unas exigencias técnicas elevadas y es caro. Adicionalmente, el componente principal de la matriz de formaldehído es tóxico, de modo que la fabricación de un producto radiofarmacéutico inyectable requiere etapas de purificación adicionales.

El documento WO 03/030953 A1 divulga un artículo absorbente inhibidor de exoproteínas para la absorción de líquidos corporales con un material absorbente y el principio activo 3,4,5-trihidroxibenzoato de laurilo.

El documento US 2007/0009409 A1 divulga un generador de 212Bi o de 213Bi con un medio de absorción por intercambio iónico que comprende grupos funcionales que contienen oxígeno, que están dispuestos por medio de grupos orgánicos de unión en una red unida a oxígeno inorgánica.

El objetivo de la presente invención es proporcionar una sustancia para la producción de un radionucleido con un generador con la que puede unirse un radionucleido a un soporte que se puede utilizar como fase estacionaria en el generador y que posibilita la producción de un radionucleido con un grado elevado de pureza y sin impurezas, así como un generador correspondiente y un procedimiento de producción.

El objetivo se logra mediante una molécula con las características según la reivindicación 1.

Según la invención se proporciona una molécula para la unión de un nucleido padre radiactivo a un soporte, que comprende por lo menos un grupo funcional para la unión del nucleido padre radiactivo y un grupo molecular que es apto para establecer uniones no polares con el soporte.

Debido a la unión no polar con el soporte, el nucleido padre radiactivo, en una solución acuosa, que se puede utilizar para eluir el nucleido hijo en un generador, no se desprende del material de soporte. Con ello puede evitarse la contaminación del eluato y se aumenta la vida útil del generador para eluciones posteriores.

El nucleido padre radiactivo puede ser germanio-68, que se desintegra en galio-68. Por lo tanto, se puede preparar un soporte para un generador de germanio-68/galio-68 que posibilite la producción de galio-68 de alta pureza, esencialmente sin impurezas, en particular impurezas metálicas, y con un grado de pureza elevado y preferentemente sin etapas de procesamiento adicionales antes de su utilización en un producto radiofarmacéutico. El grado de pureza que puede lograrse es preferentemente inferior a 1 ppm, preferentemente inferior a 100 ppb, de forma particularmente preferida inferior a 10 ppb o incluso inferior a 1 ppb de impurezas.

Según una forma de realización, el grupo funcional para la unión del nucleido padre comprende un grupo hidroxilo y preferentemente un grupo hidroxilo fenólico. La molécula puede comprender también varios grupos funcionales, como por ejemplo dos, tres o más grupos funcionales. Recurriendo al grupo funcional, que presenta una alta afinidad por germanio, de tal forma que es posible una adsorción cuantitativa del germanio a partir de la fase líquida, pueden formarse complejos estables con moléculas de germanio.

Según una forma de realización preferida el nucleido padre es germanio-68 y el grupo funcional es piragalol o catecol.

Según otra forma de realización preferida, el grupo molecular que es apto para establecer una unión polar con el soporte es hidrófobo. Utilizando un grupo molecular hidrófobo puede unirse la molécula por medio de una unión no polar a un soporte inerte o inmovilizarse en el mismo, impidiéndose, entre otras cosas, el desprendimiento de la molécula y del nucleido padre unido a la misma en una solución acuosa.

Por el contrario, los compuestos conocidos que presentan uno o varios grupos funciones específicos de germanio, tales como, por ejemplo, catecol y pirogalol, tienen una solubilidad alta en soluciones acuosas. No es posible la unión directa de catecol y pirogalol a un soporte inerte que resista la extracción del nucleido hijo del generador con una solución acuosa. El catecol y el pirogalol presentan una solubilidad en agua de 450 g/l o, respectivamente, de 400 g/l.

Mediante la utilización de derivados de moléculas de este tipo, que además de por lo menos un grupo funcional específico de germanio presentan adicionalmente un grupo molecular hidrófobo, puede lograrse insolubilidad en agua.

Según otra forma de realización preferida, el grupo molecular hidrófobo se selecciona de entre el grupo que comprende:

(i) grupos aromáticos y heteroaromáticos, tales como, por ejemplo, benceno, naftaleno, qui;

(ii) ácidos grasos, saturados o insaturados, con más de 3 átomos de C, preferentemente entre 3 y 20 átomos de C;

(iii) cadenas de alquilo ramificadas o no ramificadas con más de 3 átomos de C, tales como, por ejemplo, grupos octilo, decilo u octadecilo, preferentemente de entre 3 y 20 átomos de C

Según una forma de realización preferida, la molécula es una molécula orgánica del grupo que comprende 2,3-dihidroxinaftaleno y 3,4,5-trihidroxibenzoato de dodecilo.

Según otra forma de realización preferida, el soporte se selecciona de entre el grupo que comprende un soporte orgánico o un soporte inorgánico, por ejemplo gel de sílice.

Según la invención se proporciona además un soporte para su utilización como fase estacionaria, que comprende por lo menos una molécula según la invención según una de las formas de realización descritas anteriormente y que está unido al soporte por medio de una unión no polar.

Según la invención se proporciona además un generador para un nucleido hijo radiactivo, en particular galio-68, que comprende una molécula según la invención según una de las formas de realización descritas anteriormente, un soporte, uniéndose la molécula por medio de una unión no polar al soporte, y un nucleido padre, en particular germanio-68, que está unido a la molécula por medio del grupo funcional.

Según la invención se proporciona un procedimiento para la producción de un nucleido hijo radiactivo que comprende las etapas siguientes: preparar un generador, que comprende un soporte y un nucleido padre que está unido a una molécula según la invención según una de las formas de realización descritas anteriormente, uniéndose la molécula por medio de una unión no polar al soporte, y eluir el nucleido hijo.

Con el generador según la invención es posible producir galio-68 con un grado particularmente elevado de pureza, pudiendo evitarse ampliamente impurezas metálicas y otros residuos procedentes del generador. El generador puede fabricarse con un uso reducido de recursos y de forma económica.

Según otra forma de realización preferida, el procedimiento comprende la carga del generador con gel de sílice como soporte, sobre el que se aplica la molécula.

Según otra forma de realización más, el procedimiento comprende la puesta en contacto del soporte con el nucleido padre en una solución. Como disolventes se consideran las sustancias siguientes: agua, ácidos acuosos, soluciones, soluciones salinas, tales como, por ejemplo, soluciones tampón, soluciones orgánicas a base de alcohol, éter, etc.

Según otra forma de realización preferida, el nucleido padre puede comprender germanio-68, que se desintegra dando galio-68.

Por último, la invención comprende el uso de una molécula según una de las formas de realización indicadas anteriormente para la producción de galio-68 puro.

FIG 1a, b: muestran las fórmulas estructurales de catecol (Fig. 1a) y pirogalol como compuestos que presentan grupos funcionales específicos de germanio;

FIG 2a, b: muestran las fórmulas estructuras de ejemplos de moléculas según la invención tales como 2,3-dihidroxinaftaleno (Fig. 2a) y 3,4,5-trihidroxibenzoato de dodecilo

Ejemplo

Se preparó una resina específica de germanio mediante recubrimiento de gel de sílice inerte con 3,4,5-trihidroxibenzoato de dodecilo con la fórmula estructural mostrada en la Fig. 2b. La resina se utilizó para la preparación de columnas cromatográficas pequeñas. A continuación se bombeó una solución acuosa con el radionucleido germanio-68 con una actividad en el intervalo de entre 20 y 1250 MBq a través de las columnas. A este respecto, el germanio-68 se adsorbió cuantitativamente en las columnas.

A continuación se utilizaron las columnas cargadas con germanio-68 para la producción de galio-68 de corta vida. El galio-68 producido en continuo por medio del germanio-68 absorbido en el soporte pudo eluirse repetidamente. La elución de galio-68 se produjo en soluciones de ácido clorhídrico débiles (HCl 0,05 M) con un volumen reducido de hasta 2,5 ml. La rotura del nucleido padre germanio-68 se encontraba en el intervalo del $1{,}10^{-4}$-$3{,}10^{-3}$%. El galio-68 pudo utilizarse directamente y sin ningún procesamiento químico adicional para la preparación de producto radiofarmacéutico de galio-68 inyectable.

Referencias bibliográficas:

1) Al-Nahhas A, Win Z, Szysko T, Singha A, Nannil C, Fanti S, Rubello D. Gallium-68 PET: A New Frontier in Receptor Cancer Imaging. Anticancer research. 2007; 27: 4087 - 4094

2) Helmut M, Hofmann M, Haberkorn U. ^{68}Ga-Labeled Peptides in Tumor Imaging. J Nuc Med. 2005; 46: 172S - 178S

3) Breeman W, Jong M, Blois E, Bernard B, Konijnenberg M, Krenning E. Radiolabelling DOTA-peptides with ^{68}Ga. Eur J Nuc Med Mol Imaging. 2005; 32: 478 - 458

4) Meyer G-J, Mäcke H, Schuhmacher J, Knapp W, Hofmann M. ^{68}Ga-labelled DOTAderivatised peptide ligans. Eur J Nuc Med Mol Imaging. 2004; 31: 1097 - 1104

5) Zhernosekov K, Filosofov D, Baum R, Aschoff P, Bihl H, Razbash A, Jahn M, Jennewein M, Rösch F. Processing of generator-produced ^{68}Ga for medical application. J Nuc Med. 2007; 48: 1741 - 1748

6) Patente DE 29 32 948 A1

7) Schuhmacher J, Maier-Borst W. A new ^{68}Ge/^{68}Ga radioisotope generator system for production of ^{68}Ga in dilute HCl. I J Appl Rad Isotopes. 1981; 32: 31 - 36

REIVINDICACIONES

1. Generador de radionucleidos Ge-68/Ga-68, que comprende:

- una molécula con por lo menos un grupo funcional para la unión de un nucleido padre radiactivo y un grupo molecular, que es apto para establecer una unión no polar con un soporte, estando la molécula unida al soporte por medio de una unión no polar; y

- germanio-68 como nucleido padre, que está unido a la molécula por medio del grupo funcional.

2. Generador según la reivindicación 1, en el que el nucleido padre radiactivo germanio-68 se desintegra en galio-68.

3. Generador según la reivindicación 1 o 2, en el que el grupo funcional comprende un grupo hidroxilo, preferentemente un grupo hidroxilo fenólico.

4. Generador según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo funcional es pirogalol o catecol.

5. Generador según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el grupo molecular es hidrófobo.

6. Generador según la reivindicación 5, en el que el grupo molecular hidrófobo se selecciona de entre el grupo que comprende:

- un grupo aromático o heteroaromático;

- un ácido graso, saturado o insaturado, con más de 3 átomos de C;

- una cadena de alquilo ramificada o no ramificada, con más de 3 átomos de C, tal como, por ejemplo, grupos octilo, decilo u octadecilo.

7. Generador según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la molécula es una molécula orgánica de entre el grupo que comprende 2,3-dihidroxinaftaleno y 3,4,5-trihidroxibenzoato de dodecilo.

8. Generador según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte se selecciona de entre el grupo que comprende un soporte orgánico o un soporte inorgánico, que comprende resina y gel de sílice.

9. Combinación de una molécula para la unión de un nucleido padre radiactivo a un soporte y germanio-68, en la que la molécula comprende por lo menos un grupo funcional para la unión del nucleido padre radiactivo y un grupo molecular, que es apto para establecer una unión no polar con el soporte.

10. Procedimiento para la producción de galio 68, que comprende las etapas siguientes:

- preparar un generador, que comprende un soporte y germanio-68 como nucleido padre, que está unido a una molécula que comprende por lo menos un grupo funcional para la unión del nucleido padre radiactivo, estando la molécula unida al soporte por medio de una unión no polar, y

- eluir el nucleido hijo.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, que comprende la carga del generador con gel de sílice como soporte, que está recubierto con la molécula.

12. Procedimiento según la reivindicación 10 u 11, que comprende la puesta en contacto del soporte con el nucleido padre en una solución.

13. Utilización de una molécula con por lo menos un grupo funcional para la unión de un nucleido padre radioactivo y con un grupo molecular, que es apto para establecer una unión no polar con un soporte, estando la molécula unida al soporte por medio de una unión no polar, para producir galio-68 puro.

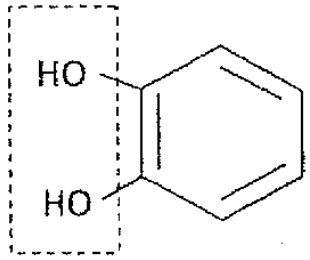

FIG. 1a

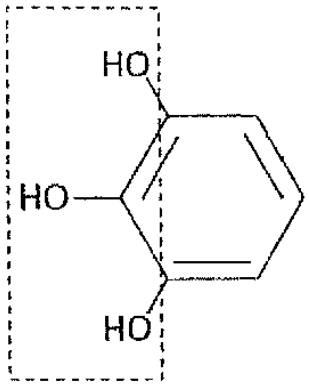

FIG. 1b

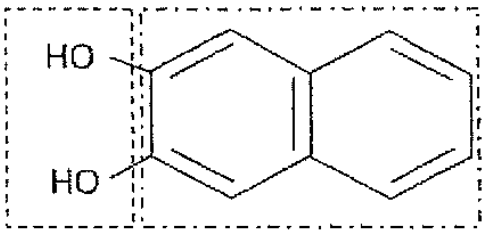

FIG. 2a

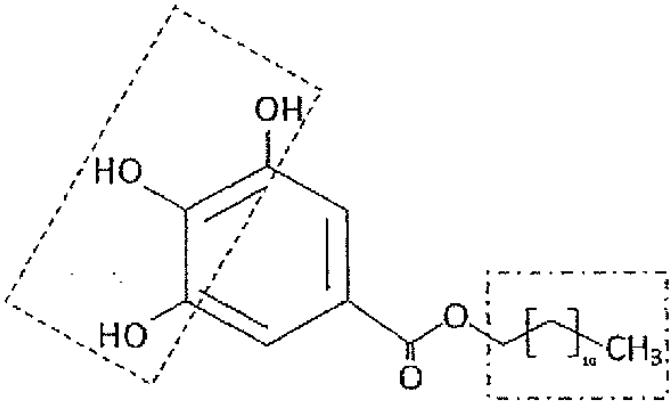

FIG. 2b