

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 985**

51 Int. Cl.:

A61K 51/02 (2006.01)

A61K 51/10 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 103/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2015 E 15175318 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 3111959**

54 Título: **Partículas y suspensiones radioterapéuticas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.01.2018

73 Titular/es:
ONCOINVENT AS (100.0%)
Gullhaugveien 7
0484 Oslo, NO

72 Inventor/es:
WESTRØM, SARA y
LARSEN, ROY HARTVIG

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 649 985 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

Partículas y suspensiones radioterapéuticas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una partícula o composición farmacéutica que comprende una o más partículas, o una suspensión de las mismas o diferentes partículas que comprenden un compuesto degradable y un radionucleido emisor alfa y/o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa. Las partículas son beneficiosas para usar en el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

10 Los radiocoloides y micropartículas emisores beta se usaron durante varios años con algún éxito contra la ascitis peritoneal y semillas tumorales microscópicas. Sin embargo, los efectos tardíos y la morbilidad debido a la toxicidad intestinal han hecho que estos tratamientos queden obsoletos y la quimioterapia se ha convertido en el tratamiento adyuvante de referencia, p. ej., en el cáncer de ovario. Todavía existe una necesidad médica considerable de nuevas modalidades contra el cáncer intracavitario.

15 Los emisores alfa se han propuesto previamente como un tratamiento para el cáncer intraperitoneal. Se han propuesto dos tipos de clases químicas, (1) radioinmunoconjugados y (2) suspensiones de micropartículas o nanopartículas. La ventaja con los radioinmunoconjugados es el potencial para dirigirse a la célula específica y la desventaja es el escape sustancial de producto en el torrente sanguíneo que produce potencial toxicidad sistémica.

20 La ventaja con las micro/nanopartículas y los coloides es el potencial para la mejor retención local reduciendo la toxicidad lejana. La desventaja es el potencial para la deposición de dosis no homogéneas y puntos calientes de radiación y también si la propia partícula puede producir irritación debido a que es inerte a la degradación etc. Si se van a usar micropartículas y/o nanopartículas, la elección es si deben ser completamente estables o degradables lentamente.

25 Las ventajas de usar partículas completamente estables incluyen el riesgo bajo de toxicidad sistémica. Las desventajas incluyen la distribución de la dosis de radiación potencialmente más heterogénea y algún riesgo de toxicidad local desde los "puntos calientes". Se han usado partículas radioterapéuticas estables para la radioembolización usando el emisor beta de alta energía ^{90}Y establemente unido a esferas de vidrio no degradables (TheraSphere™) o esferas basadas en resina (SIR-Spheres™) para tratar tumores primarios y metástasis al hígado. El tejido hepático en este caso protegerá contra la radiación tóxica en los intestinos etc. Un segundo planteamiento sería el uso de partículas degradables que liberan lentamente algunos radionucleidos: las posibles ventajas incluyen una distribución de la dosis de radiación más homogénea debido a una mejor difusión de los nucleidos madre y/o nucleidos descendientes de vida corta y menor tendencia a los "puntos calientes" que producen toxicidad local. Las posibles desventajas incluyen la potencial toxicidad sistémica debida al posible transporte del radionucleido liberado en la sangre y posterior redistribución. Las partículas degradables, en este momento se usan principalmente para otros compuestos citotóxicos tales como compuestos quimioterapéuticos y no para radionucleidos.

30 El documento WO99/51278 describe agentes radioterapéuticos que comprenden partículas sólidas o porosas de un material inorgánico que tiene un diámetro medio de partículas de aproximadamente 0,05 a 500 micrómetros y que contiene un radionucleido adecuado. El material inorgánico incluye formas monómeras y polímeras, y mezclas de formas monómeras y polímeras de uno o más de los siguientes: alúminas, carbonatos, sílices y fosfatos y sales catiónicas orgánicas e inorgánicas de los mismos. Se describe la preparación de partículas de carbonato de calcio recubiertas con ^{169}Yb , y que es aplicable el ^{212}Bi .

35 Por lo tanto, se necesita un sistema de suministro mejorado de radiación de partículas alfa contra cánceres intracavitarios

Resumen de la invención

45 Un objeto de la presente invención se refiere a una partícula que comprende un compuesto degradable y un radionucleido emisor alfa y/o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa, en donde el radionucleido es el ^{224}Ra , y el compuesto degradable se selecciona del grupo que consiste en CaCO_3 , CaCO_3 modificado con PEG, CaCO_3 modificado con proteína, CaCO_3 modificado con hidrato de carbono, CaCO_3 modificado con lípido, CaCO_3 modificado con vitamina, CaCO_3 modificado con compuesto orgánico, CaCO_3 modificado con polímero y/o CaCO_3 modificado con cristal inorgánico y el tamaño de la partícula es de 1 nm a 500 μm .

50 En otra realización de la presente invención, la partícula comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un radioinmunoconjugado, un inmunoconjugado, un conjugado de anticuerpo y quelato, vitaminas que incluyen folato y derivados de folato, péptidos, minicuerpos y aficuerpos.

En un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a una composición farmacéutica que comprende una o más partículas de acuerdo con la invención y un diluyente, vehículo, tensioactivo y/o excipiente.

En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica se prepara con una cantidad de radionucleido que es de 1 kBq a 10 GBq por dosis.

- 5 En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica se prepara con una cantidad de radionucleido que es de 50 MBq a 100 GBq, adecuada para la producción a escala industrial de multidosis (por favor, introduzca aquí cantidades que crea que son realistas).

10 En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica es una suspensión de partículas que comprenden partículas monodispersas o polidispersas marcadas con un radionucleido emisor alfa y/o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa. En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica es adecuada para la inyección intravenosa o intracavitaria.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una partícula o composición farmacéutica de la presente invención para usar como un medicamento.

- 15 Un aspecto adicional de la presente invención, se refiere a una partícula o composición farmacéutica de la presente invención para usar en terapia intracavitaria, radioembolización o radiosinovectomía.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una partícula o composición farmacéutica de la presente invención para usar en el tratamiento del cáncer.

20 En una realización de la presente invención, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres intraperitoneales, cánceres intracraneales, cánceres pleurales, cánceres de vejiga, cánceres cardíacos y cánceres en la cavidad subaracnoidea.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento o mejora que comprende la administración de las partículas o la composición farmacéutica de la presente invención a un individuo que lo necesite.

- 25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar una partícula de la presente invención, comprendiendo el método poner en contacto entre sí un radionucleido emisor alfa y un compuesto biodegradable con o sin usar un vehículo para el radionucleido.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un kit que comprende una nanopartícula o micropartícula de acuerdo con la presente invención, un radionucleido emisor alfa o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa, un vehículo, diluyente y/o excipiente, y opcionalmente instrucciones para usar el kit.

- 30 Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un kit que comprende una nanopartícula o micropartícula de acuerdo con la presente invención, un radionucleido emisor alfa o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa, un vehículo, diluyente y/o excipiente, y opcionalmente instrucciones para usar el kit para preparar una solución farmacéutica bifuncional que comprende suspensión de partículas y solución de radioinmunoconjugado.

35 En otra realización de la presente invención, el kit comprende una molécula conjugada con agente quelante, que incluye un anticuerpo monoclonal.

Breve descripción de los dibujos

40 Figura 1. Distribución tisular 20 horas, 4 días y 7 días después de inyección intraperitoneal de micropartículas de CaCO_3 marcadas con ^{224}Ra (A) y $^{224}\text{RaCl}_2$ disuelto (B) en ratones atímicos. Las mediciones de radiactividad se llevan a cabo como mínimo 3 días después de sacrificar los animales, es decir, dejando que los nucleidos descendientes estén en equilibrio con el ^{224}Ra .

Figura 2. Peso de tumores SKOV-3 intraperitoneales tratados con solución salina, partículas frías o micropartículas de carbonato de calcio marcadas con ^{224}Ra , el día 44 y 45 después de inicio del tratamiento.

Figura 3. Supervivencia de los animales con cáncer ES-2 con ascitis intraperitoneal tratados con solución salina o micropartículas de carbonato de calcio marcadas con ^{224}Ra .

45 Descripción detallada de la invención

Los autores de la invención han identificado un tratamiento del cáncer con menor riesgo de toxicidad intestinal, basado en emisores alfa de corto alcance.

La presente invención se basa en nanopartículas o micropartículas lentamente degradables que comprenden un radionucleido emisor alfa y/o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa, p. ej., ^{224}Ra .

- 50 Por lo tanto, un objeto de la presente invención se refiere a una partícula que comprende un compuesto degradable

y un radionucleido emisor alfa y/o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa, en donde el radionucleido es el ^{224}Ra , el compuesto degradable se selecciona del grupo que consiste en CaCO_3 , CaCO_3 modificado con PEG, CaCO_3 modificado con proteína, CaCO_3 modificado con hidrato de carbono, CaCO_3 modificado con lípido, CaCO_3 modificado con vitamina, CaCO_3 modificado con compuesto orgánico, CaCO_3 modificado con polímero y/o CaCO_3 modificado con cristal inorgánico, y el tamaño de la partícula es de 1 nm a 500 μm .

Radionucleidos

Los radionucleidos de la presente invención pueden ser el radionucleido emisor alfa ^{224}Ra y/o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa.

Las principales ventajas de los compuestos emisores de partículas alfa en la terapia local, p. ej., en la cavidad intraperitoneal, es el alcance más corto, típicamente menos de 0,1 mm para las partículas alfa comprado con los alcances de mm a cm para las partículas beta de los emisores beta en medicina como el ^{90}Y , ^{131}I y ^{32}P .

El uso de emisores alfa en un marco intracavitario reduce el riesgo de toxicidad debido a la irradiación de regiones más profundas de órganos internos como las células de las criptas intestinales radiosensibles en el caso de uso por vía i.p. Además, también es ventajosa la transferencia lineal de energía alta de las partículas alfa emitidas puesto que son necesarios muy pocos aciertos de las partículas alfa para matar una célula y el mecanismo de resistencia celular como la alta capacidad de reparación de las roturas de cadenas de ADN es menos problemático debido a la alta probabilidad de producir roturas de doble cadena irreparables (Ritter et al., 1977).

El efecto por desintegración alto significa que es necesaria menos radiactividad, reduciendo la necesidad de protección del personal del hospital y familiares, puesto que la mayoría de los emisores alfa y beta también emiten algo de rayos X y gamma frente a los que es necesario protegerse.

La tabla 1 muestra las principales propiedades de radiación del ^{224}Ra . La desintegración completa del ^{224}Ra y descendientes produce en total 4 partículas alfa. Un aspecto importante es el destino del ^{220}Rn ya que este nucleido potencialmente podría difundirse alejándose del nucleido madre ya que es potencialmente químicamente inerte a la unión en cristales.

Tabla 1. Principales propiedades de la radiación de la serie de ^{224}Ra .

Radionucleido (semivida)	Partículas alfa y beta (energía media en MeV)	Energía de rayos X y gamma y % de abundancia
^{224}Ra (3,6 días)	α 5,6	241 keV, 4,1%
^{220}Rn (55,6 s)	α 6,3	
^{216}Po (145 ms)	α 6,8	
^{212}Pb (10,6 h)	β 0,1	75 keV, 10,3% 77 keV, 17,1% 87 keV, 6,0% 90 keV, 1,5% 239 keV, 43,6% 300 keV, 3,3%
^{212}Bi (1,0 h)	α 6,1 \times 0,36 (2,2 efectiva) β 0,7 \times 0,64 (0,4 efectiva)	727 keV, 6,7% (4,3% efectiva)
^{212}Po (299 ns) (64% ramificación)	α 8,8 (5,6 efectiva)	
^{208}Tl (3,1 min) (36% ramificación)	β 0,6 (0,2 efectiva)	75 keV, 3,4% (1,2% efectiva) 511 keV, 22,6% (8,1% efectiva) 583 keV, 85,0% (30,6% efectiva) 860 keV, 12,5% (4,5% efectiva) 2615 keV, 99,8% (35,9% efectiva)

¹Promedio por transformación de ^{224}Ra debido a ramificación. Solo se tienen en cuenta rayos X o gamma por encima de 1% de abundancia efectiva. Suma una energía efectiva total de aproximadamente 26,5 MeV de partícula alfa, 0,7 meV de partículas beta por desintegración completa de ^{224}Ra y descendientes.

El radio-224 es un emisor alfa, pero también se pueden aplicar otros a la presente descripción.

Por lo tanto, en una realización de la presente descripción, el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en ^{224}Ra , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ra , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{227}Th .

Un descubrimiento muy ventajoso en los ejemplos era que la cantidad de radiactividad necesaria para producir efectos terapéuticos significativos era tan baja como 200 kBq por kg de peso corporal que es equivalente a solo 4-5 kBq por ratón. Esto se compara favorablemente frente a los varios cientos de kBq por ratón de ^{211}At y ^{212}Pb necesarios en la alfa-radioinmunoterapia contra al cáncer peritoneal experimental en ratones Gustafsson et al., 2012; Boudousq et al., 2013). Esta propiedad podría reducir mucho los problemas de exposición a los rayos X y

gamma durante la administración y uso de las partículas de la presente invención, ilustradas por $^{224}\text{Ra-CC}$.

La cantidad de ^{224}Ra usada por dosis por paciente puede estar en el intervalo de 1 kBq a 10 GBq, más preferiblemente de 100 kBq a 100 MBq, incluso más preferiblemente está en el intervalo de 0,5 MBq a 25 MBq.

5 En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica se prepara con una cantidad de radionucleido que es de 1 kBq a 10 GBq por dosis.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica se prepara con una cantidad de radionucleido que es adecuada para la producción a escala industrial de multidosis, p. ej., de 50 MBq a 100 GBq.

Compuesto degradable

El compuesto degradable de la presente descripción puede ser cualquier compuesto que se pueda degradar.

10 La degradación se puede hacer por cualquier vía seleccionada del grupo que consiste en pH alto, pH bajo, proteasas, enzimas, nucleasas y/o por procesos celulares como endocitosis, que también incluye la fagocitosis.

15 En una realización de la presente invención, el compuesto degradable se selecciona del grupo que consiste en CaCO_3 , CaCO_3 modificado con PEG, CaCO_3 modificado con proteína, CaCO_3 modificado con hidrato de carbono, CaCO_3 modificado con lípido, CaCO_3 modificado con vitamina, CaCO_3 modificado con compuesto orgánico, CaCO_3 modificado con polímero y/o CaCO_3 modificado con cristal inorgánico.

En una realización preferida de la presente invención el compuesto degradable es CaCO_3 (CC).

Las partículas de carbonato de calcio (CC) se puede usar como materiales compuestos con otras sales o proteínas o péptidos y someter a modificación de superficie mediante tensioactivos como oleatos y similares.

20 En una realización especial el CC se usa con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en partículas de carbonato de calcio modificadas con polietilenglicol o CC modificado con cristal inorgánico.

En una realización especial, las partículas de CC se modifican con un receptor funcional y/o grupos de unión a antígeno, que incluyen anticuerpos monoclonales y derivados, y vitaminas y derivados, que permiten la unión de la partícula con el receptor o antígeno a células diana individuales y tejidos enfermos.

25 Cuando la solución de ^{224}Ra en equilibrio con los nucleidos descendientes se usa para el marcaje de partículas, una realización especial es añadir primero a la solución un agente de quelación para el ^{212}Pb antes de ponerla en contacto con las partículas de CC, creando así una mezcla radioterapéutica bifuncional. El agente quelante preferiblemente está conjugado con una molécula con afinidad por la diana, p. ej., anticuerpos monoclonal o policlonal o derivado de anticuerpo, vitaminas o derivados de vitaminas.

Características

30 Las partículas pueden tener una variedad de características.

El tamaño de las partículas puede variar dependiendo de los usos y aplicaciones previstos.

El tipo de cristales puede ser cualquier forma conocida de CC y se pueden usar tamaños que varían de 1 nm a 500 μm . Más preferiblemente, el tamaño se encuentra en el intervalo de 100 nm a 50 μm y más preferiblemente el tamaño está en el intervalo de 1-10 μm .

35 En una realización de la presente invención, el tamaño de la partícula es de 1 nm a 500 μm .

40 En ratones, basándose en las superficies peritoneales, la cantidad de partículas de CC debería estar en el intervalo de 0,1 mg a 50 mg, probablemente más beneficioso de 1 mg a 15 mg. En seres humanos, las cantidades usadas deberían multiplicarse por 10 a 10.000 comparado con ratones, siendo probablemente más beneficioso 0,1-10 g, p. ej., para terapia intraperitoneal. Para otras cavidades, las cantidades se pueden ajustar de acuerdo con la superficie específica relativa o el volumen de fluido presente.

45 En los ejemplos de la presente invención, se encontró que se podía usar el ^{224}Ra para el radiomarcaje de carbonato de calcio degradable. El carbonato de calcio tiene una densidad aproximadamente 14% menor que el hidroxiapatito de calcio y puede ser más fácil de mantener en suspensión sin sedimentación frente a las partículas de hidroxiapatito del mismo tamaño. Se usó el carbonato de calcio como ingrediente principal con o sin la adición de pequeñas cantidades de coprecipitado, p. ej., sulfato de bario, como vehículo para el ^{224}Ra .

Por lo tanto, en una realización se añade coprecipitado. Estos se seleccionan del grupo que consiste en sulfato de bario, sulfato de estroncio y cromato de bario. La cantidad típicamente está en el intervalo de 0,01% a 10% frente al carbonato de calcio, y preferiblemente 0,1-1% frente al carbonato de calcio.

Compuestos adicionales en la partícula.

La partícula degradable puede comprender muchos compuestos adicionales diferentes. Estos pueden tener distintos fines que incluyen el direccionamiento, estabilidad, solubilidad y velocidad de degradación.

5 En una realización de la presente invención, la partícula comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un radioinmunoconjugado, un inmunoconjugado, un conjugado de quelato y anticuerpo, vitaminas que incluyen folato y derivados de folato, péptidos, minicuerpos y afficuerpos.

10 En una realización especial, una suspensión farmacéutica de marcador ^{224}Ra incluye un anticuerpo marcado con ^{212}Pb , fragmento de anticuerpo o proteína o péptido o derivado de vitamina (conjugado de direccionamiento) con afinidad por receptores que incluyen antígenos en las células tumorales de modo que las partículas marcadas con ^{224}Ra darán un campo de radiación de partículas alfa general sobre las superficies intraperitoneales que incluyen las superficies de órganos intraperitoneales, y el anticuerpo marcado con ^{212}Pb o similar da una dosis de partículas alfa específica a las células tumorales por unión al receptor o antígeno.

Los radionucleidos en la presente invención se pueden conjugar con una molécula de direccionamiento usando agentes quelantes bifuncionales.

15 Estos podrían ser agentes quelantes cíclicos, lineales o ramificados. Se puede hacer referencia en particular a los agente quelantes poliaminopoliácidos que comprenden una cadena principal de poliazaalcano lineal, cíclica o ramificada con grupos ácidos (p. ej., carboxialquilo) unidos a los nitrógenos de la cadena principal.

20 Los ejemplos de quelantes adecuados incluyen derivados de DOTA tales como ácido p-isotiocianatobencil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (p-SCN-Bz-DOTA) y la variante de tetra-amida primaria de este compuesto DOTA, denominada TCMC, y derivados de DTPA tales como ácido p-isotiocianatobencil-dietilentiainapentaacético (p-SCN-Bz-DTPA), siendo los primeros agentes quelantes cíclicos y los últimos agentes quelantes lineales.

La metalación del resto de complejación se puede llevar a cabo antes o después de la conjugación del resto de complejación con el resto de direccionamiento.

25 El procedimiento de radiomarcaje en general será más conveniente en términos de tiempo usado etc., si el agente quelante se conjuga con el anticuerpo antes de que tenga lugar el radiomarcaje. Los principios de preparación de conjugados radiomarcados usando agentes quelantes unidos a anticuerpos, se describen de forma más amplia, p. ej., en Liu, 2008.

Composición farmacéutica

30 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una o más partículas de acuerdo con la invención y un diluyente, vehículo, tensioactivo y/o excipiente.

35 Los vehículos farmacéuticos aceptables incluyen, pero no se limitan a tampones no tóxicos, cargas, soluciones isotónicas, disolventes y codisolventes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes humectantes, agentes antiespumantes y agentes espesantes, etc. Más específicamente, el vehículo farmacéutico puede ser, pero no se limita a solución salina normal (0,9%), solución salina seminormal, lactato de Ringer, sacarosa disuelta, dextrosa, 3,3% de dextrosa/0,3% de solución salina. El vehículo fisiológicamente aceptable puede contener un estabilizante radiolítico, p. ej., ácido ascórbico, albúmina de suero humano, que protege la integridad del producto radiofarmacéutico durante el almacenamiento y el envío.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender una multitud de partículas. Estas pueden ser iguales o diferentes.

Por lo tanto, en otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica es una suspensión de partículas que comprende partículas monodispersas o polidispersas marcadas con un radionucleido emisor alfa y/o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa.

Administración

45 En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica es adecuada para la inyección intravenosa o intracavitaria.

Aplicaciones

50 El uso de micropartículas emisoras alfa contra cánceres i.p. se ha sugerido previamente. Archer et al. (documento US 4970062 A) sugerían el uso de coloide de hidróxido férrico como vehículo para emisores alfa, con énfasis en el ^{212}Pb pero citando varios otros potenciales emisores alfa útiles incluyendo el ^{224}Ra . Bloomer et al. (1981) sugerían el uso de coloide de telurio marcado con ^{211}At , mientras que Vergote et al. (1992) sugerían el uso de partículas de polímero monodisperso marcadas con ^{211}At . Larsen y Salberg (documento US 8142758 B2) sugerían el uso de partículas de hidroxiapatito marcadas con ^{223}Ra u otros emisores alfa, incluyendo ^{224}Ra . Un problema con estos es,

en el caso de Archer et al., que el hidróxido puede no ser bueno para preparar partículas marcadas con radio puesto que el hidróxido de metal alcalinotérreo y en particular de radio tiene una solubilidad en agua relativamente alta (Kirby et al., 1964).

5 Se encontró que el coloide de telurio con astato-211 era inestable produciendo exposición de la glándula tiroides (Vergote et al., 1992) y que las partículas de polímero marcadas con ^{211}At no eran biodegradables, y debido a la corta semivida y la capacidad de producción existente limitada para el ^{211}At , el uso clínico a gran escala sería caro y poco práctico. También debido a que no es químicamente inerte y la baja capacidad de formación de complejo del radio catiónico, el uso de coloides de telurio o partículas de polímero no se consideró como vehículo para el radio. El uso de hidroxiapatito como vehículo para el radio da un buen rendimiento de marcaje, pero el hidroxiapatito de calcio
10 tiene una densidad alta que causaría una sedimentación más rápida y una distribución de la dosis de la radiación menos ideal en su uso en terapia cavitaria como suspensión de micropartículas.

El ensayo e investigación relacionados con las nuevas partículas, ilustradas por las partículas de carbonato de calcio (CC) marcadas con ^{224}Ra presentadas en la presente memoria, proporcionó algunos descubrimientos inesperados: se podía obtener un alto rendimiento de marcaje y estabilidad relevante del producto in vitro, buena retención i.p. compatible con la semivida del ^{224}Ra , liberación lenta del ^{224}Ra in vivo, buena tolerancia de las partículas en ratones. Actividad antitumoral significativa en modelos tumorales en ratones. Un descubrimiento particularmente interesante e inesperado era la buena absorción en la grasa i.p. lo cual es importante puesto que la grasa i.p. incluyendo el epiplón es base para el crecimiento tumoral metastásico (Gerber et al., 2006). Uno asumiría que sería necesaria una estructura más lipófila para la absorción en la grasa i.p., por lo tanto, fue una sorpresa que las partículas de carbonato de calcio usadas en la presente memoria mostraran dicha absorción sustancial.
15
20

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una partícula o composición farmacéutica de la presente invención para usar como un medicamento.

Los usos médicos de las partículas de la presente invención incluyen el uso humano o veterinario en (1) terapia intracavitaria, (2) radioembolización, (3) radiosinovectomía. La terapia intracavitaria puede incluir el tratamiento, p. ej., de cánceres intraperitoneales, cánceres intracraneales, cánceres pleurales, cánceres de vejiga, cánceres cardiacos, cánceres en la cavidad subaracnoidea. Los ejemplos de las cavidades en las que se pueden usar las partículas son la cavidad craneal, cavidad torácica, cavidad pulmonar, cavidad espinal, cavidad pélvica, pericardio, cavidad pleural, cavidad de la vejiga o una combinación de estas, incluyendo los cánceres que se extienden en el peritoneo o meninges y órganos dentro de cualquiera de estas cavidades.
25

30 En una realización especial para el uso de partículas de la presente invención, está el tratamiento o mejora de una enfermedad intracavitaria que es una infección o inflamación en lugar de o en combinación con el cáncer.

En una realización de la presente invención, la infección se selecciona del grupo que consiste en una infección bacteriana y una infección vírica.

35 La radioembolización puede incluir el tratamiento del cáncer primario o metastásico en un órgano, p. ej., el hígado, por administración de las partículas de la presente invención a un vaso sanguíneo que conduce a un tumor en el hígado u otro órgano sólido infiltrado por el tejido tumoral.

La radiosinovectomía para trastornos articulares que incluyen inflamaciones crónicas se dirige al tratamiento por radiación de enfermedades articulares dolorosas que usan sustancias radiactivas. Su uso incluye el tratamiento de la artritis hemofílica.

40 Actualmente se basa en compuestos emisores de partículas beta usados para enfermedades inflamatorias o reumatóides, o artrosis sinovial de diferentes articulaciones, en particular de la rodilla, mano y tobillo. Las partículas de $^{224}\text{Ra-CC}$ descritas en la presente memoria que son degradables podrían ser muy útiles en la radiosinovectomía.

Las partículas preferiblemente se administran por inyección local, p. ej., intracavitaria.

En una realización especial, las partículas se inyectan directamente en un tumor.

45 Las partículas pueden dispersarse en diferentes tampones compatibles con inyecciones médicas, p. ej., sales disueltas y/o proteínas y/o lípidos y/o azúcares.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una partícula o composición farmacéutica de la presente invención para usar en terapia intracavitaria, radioembolización o radiosinovectomía.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una partícula o composición farmacéutica de la presente invención para usar en el tratamiento del cáncer.

En una realización de la presente invención, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres intraperitoneales, cánceres intracraneales, cánceres pleurales, cánceres de vejiga, cánceres cardiacos y cánceres en la cavidad subaracnoidea.

En una realización de la presente invención, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer metastásico, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer pancreático, cáncer de mama, meningitis neoplásica, cáncer peritoneal, efusión pleural, mesotelioma maligno, cáncer de mama, sarcomas, cánceres cerebrales tales como glioblastoma y astrocitoma, cáncer de vejiga y cáncer hepático.

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento o mejora que comprende la administración de las partículas o la composición farmacéutica de la presente invención a un individuo que lo necesite.

Métodos para preparaciones y kits

- 10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar una partícula de la presente invención, comprendiendo el método poner en contacto entre sí un radionucleido emisor alfa y un compuesto biodegradable con o sin usar un vehículo para el radionucleido.

- 15 Una solución que comprende un emisor alfa, es decir, una solución de ^{224}Ra con descendencia de ^{212}Pb en la mezcla, se podría tratar previamente con conjugado de quelato-anticuerpo para formar complejo con el ^{212}Pb antes del marcaje de la partícula para producir un sistema terapéutico de dos componentes que contienen un radioinmunoconjugado para el tratamiento específico de antígeno con ^{212}Pb y un emisor alfa, p. ej., partículas de ^{224}Ra para un tratamiento de la cavidad general.

- 20 El modo preferible de usar esto sería un kit que contiene un vial A con el anticuerpo conjugado con quelato y un vial B con el emisor alfa, p. ej., ^{224}Ra en equilibrio con nucleidos descendientes, y un vial C con micropartículas, de modo que el contenido de A se añade al vial B, o viceversa, y se incuba desde unos minutos a unas horas antes de transferir la mezcla al vial C para la incubación adicional durante unos minutos a unas horas antes de transferirlo a una jeringa e inyectar en el paciente.

Este principio podría reducir significativamente el nivel de radioinmunoconjugado de ^{212}Pb necesario para la terapia puesto que se espera que las partículas de ^{224}Ra -CC contribuyan mucho a la actividad antitumoral en dicho sistema.

- 25 Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un kit que comprende una nanopartícula o micropartícula de acuerdo con la presente invención, un radionucleido emisor alfa o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa, un vehículo, diluyente y/o excipiente, y opcionalmente instrucciones para usar el kit.

- 30 Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un kit que comprende una nanopartícula o micropartícula de acuerdo con la presente invención, un radionucleido emisor alfa o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa, un vehículo, diluyente y/o excipiente, y opcionalmente instrucciones para usar el kit para preparar una solución farmacéutica bifuncional que comprende una suspensión de partículas y una solución de radioinmunoconjugado.

En una realización de la presente descripción, el kit comprende un quelato-molécula conjugada, que incluye anticuerpo monoclonal.

- 35 Los métodos y producto presentes permiten la producción centralizada y el envío al usuario final puesto que el radionucleido tiene una semivida de varios días. Otro aspecto de la invención presentada es el uso de una partícula biodegradable que se disuelve lentamente en calcio y carbonato produciendo así pequeñas cantidades de productos que ya están presentes en el cuerpo en forma abundante. También cabe destacar la siguiente característica: cuando el emisor alfa, p. ej. ^{224}Ra , es absorbido en la superficie de las partículas de carbonato de calcio hay una liberación significativa de ^{220}Rn de vida corta ($t_{1/2} = 56$ s) que junto con el ^{216}Po de vida ultracorta ($t_{1/2} = 0,16$ s) producen dos partículas alfa antes de la desintegración en el emisor beta de vida más larga ^{212}Pb ($t_{1/2} = 10,6$ h). El plomo tiene una capacidad de precipitación muy alta con el carbonato de calcio de modo que el ^{212}Pb en el fluido i.p. tenderá a reasociarse con las partículas, disminuyendo el escape de ^{212}Pb a la circulación sistémica.

- 40 Puede ser beneficioso que el ^{220}Rn , si es liberado de micropartículas, sea altamente lipófilo ya que, p. ej., el cáncer intraperitoneal en un grado significativo tiende a crecer en el epiplón, un parche graso grande de tejido que tapiza los intestinos en el abdomen (Gerber et al., 2006).

- 45 Las partículas previamente producidas y la posterior sedimentación en la superficie, o la cosedimentación de radionucleido para la inclusión más profunda del radionucleido son dos métodos útiles para producir un producto terapéutico. El primer método permitirá algo de liberación del nucleido descendiente ^{220}Rn lo que podría reducir la falta de homogeneidad de la dosis de la distribución de partículas no homogénea. Debido a la corta semivida (56 s) del ^{220}Rn no se redistribuirá significativamente desde la cavidad y no se difundirá en capas más profundas de las superficies de tejidos. Además, la cantidad de radionucleidos es demasiado pequeña para producir cualquier efecto físico o químico significativo, p. ej., presión de gas, por la producción de radón en la cavidad. En cierta medida sería beneficioso usar cantidades mayores de partículas, p. ej., una actividad específica reducida para mejorar la distribución en la superficie de los radionucleidos en la serie de ^{224}Ra .

55

Se puede hacer una suspensión bifuncional, p. ej., mediante lo siguiente: a una solución de ^{224}Ra en tampón a pH 5-6 se añade anticuerpo marcado con TCMC en 1 mg/ml y se incuba desde 2 minutos a varias horas, después de lo cual la solución se añade a un vial con partículas de carbonato de calcio (CC) y se incuba durante 2 minutos a varias horas. La mezcla se debería administrar tan pronto como sea posible con el fin de evitar la reducción de la actividad específica del producto marcado con ^{212}Pb . Este probablemente se usará mejor como un sistema de kit de modo que el ^{224}Ra está en el vial A, la proteína conjugada con agente quelante está en el vial B y las partículas de CC están en el vial C.

También se puede añadir ^{212}Pb para dar un conjugado de direccionamiento extrafuerte en la mezcla con las partículas de $^{224}\text{Ra-CC}$. Normalmente, la relación entre el ^{224}Ra y el ^{212}Pb en dicho sistema puede ser cercano a 1:1, pero en algunas situaciones de tratamiento, puede ser beneficioso aumentar la cantidad de conjugado de ^{212}Pb frente a las partículas de ^{224}Ra hasta tanto como 10:1 o superior. En este último caso sería necesario añadir ^{212}Pb adicional antes de la preparación del conjugado de direccionamiento o extraer algunas de las partículas de $^{224}\text{Ra-CC}$ antes de la administración de la mezcla terapéutica.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos radioterapéuticos basados en emisores alfa como ^{224}Ra con radionucleidos descendientes. El radio-224 es absorbido sobre las superficies de las partículas de carbonato de calcio o se puede cosedimentar durante la preparación usando vehículos, p. ej., cantidades en trazas de sulfato de bario.

En una realización especial, el ^{224}Ra se puede cocristalizar con calcio para formar cristales de carbonato de modo que el ^{224}Ra está dentro de los cristales y no sobre la superficie, para evitar que escapen los nucleidos descendientes.

Sin embargo, en algunos contextos, una liberación lenta parcial de radionucleidos puede ser beneficiosa ya que esto puede producir una mejor homogeneidad de la dosis, p. ej., en las superficies del peritoneo, y la disminución de los "puntos calientes" de radiación de agregados locales de partículas de cristal.

El alcance de la radiación del componente principal de la dosis de la serie de ^{224}Ra , las partículas alfa, típicamente es menor de 0,1 mm en el tejido, permitiendo el suministro de niveles de dosis de radiación terapéuticamente relevantes a las superficies del peritoneo y los órganos presentes en la cavidad, sin causar daño a las regiones más profundas de los tejidos y del peritoneo. Se conoce de estudios anteriores que los coloides y partículas emisores beta pueden mostrar alguna actividad antitumoral cuando se usan como adyuvantes en la terapia intraperitoneal, pero los efectos posteriores debido a la radiación de los intestinos etc. ha hecho que la relación de coste-beneficio de estos productos sea desfavorable.

La razón principal para los efectos secundarios es la penetración de la radiación en las regiones más profundas de los intestinos debido al alcance de la radiación de varios mm. Mediante el cambio a emisores alfa, se evita el problema de la irradiación profunda debajo de la superficie del tejido. Otro aspecto a favor de las partículas alfa es la transferencia lineal de energía alta de las partículas alfa que produce una fracción alta de roturas de doble cadena letales en las células y reduce el efecto del estado del oxígeno para que la célula sobreviva al tratamiento. También la eficacia biológica normalmente es considerablemente mayor para las partículas alfa frente a las betas.

La presente invención es diferente de los coloides emisores alfa previamente descritos en varios modos, (1) tiene una liberación lenta del ^{224}Ra y el nucleido descendiente, lo que puede tener un efecto de "suavización" de la dosis reduciendo los problemas de distribución no homogénea de partículas alfa en la zona de administración. (2) El ^{212}Pb , que es el descendiente de vida más larga ($t_{1/2} = 10,6$ h) después de la desintegración del ^{220}Rn de vida corta ($t_{1/2} = 56$ s) y desintegración de ^{216}Po ($t_{1/2} = 0,15$ s), es reabsorbido fácilmente por las partículas ensayadas, lo que podría reducir el escape de ^{212}Pb a la circulación sistémica. Por lo tanto, se encontró que las partículas de carbonato de calcio son particularmente adecuadas como vehículo para el ^{224}Ra . (3) El propio material de las partículas no es tóxico en los niveles usado y las partículas son lentamente degradables en iones no tóxicos, por lo tanto, muy biocompatibles.

Las partículas se pueden producir en tamaños desde nanómetros a varias decenas de micrómetros, y radiomarcarse con altos rendimientos de marcaje y se pueden almacenar durante varios días, lo que es importante puesto que permite la producción centralizada y envío a los hospitales de las suspensiones de partículas listas para usar. Se pueden usar diferentes clases de cristales de CC que incluyen $\beta\text{-CaCO}_3$ hexagonal, $\lambda\text{-CaCO}_3$ ortorrómbico.

General

Debe entenderse que cualquier característica y/o aspecto descrito antes en relación con los compuestos y partículas de acuerdo con la descripción, se aplica de forma análoga a los métodos y aplicaciones descritos en la presente memoria.

Las siguientes figuras y ejemplos se proporcionan a continuación para ilustrar la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Producción de ^{224}Ra

5 Todo el trabajo con las preparaciones radiactivas concentradas incluyendo la evaporación del disolvente etc., se llevó a cabo en un aislador con guantes. Se adquirió una fuente de ^{228}Th en HNO_3 1 M en un proveedor comercial. La resina Ac se obtuvo de Eichrom Technologies LLC (Lisle, IL, EE.UU.) en forma de un cartucho preempaqueado.

10 Para usar un volumen de disolvente más pequeño, aproximadamente 30 por ciento de los materiales en un cartucho (cartucho 1) se extrajeron y se volvieron a empaquetar en una columna más pequeña (cartucho 2) hecha mediante una columna de filtración de 1 ml (Isolute SPE, Biotage AB, Uppsala, Suecia). Se usó una suspensión que representaba 20% del contenido del cartucho original para la inmovilización del ^{228}Th en 500 microlitros de HNO_3 1 M a la que se añadieron 500 microlitros de HCl 1 M y se incubó con agitación del vial (vial de 4 ml, muestra E-C, Wheaton, Millville, NJ, EE.UU.) durante al menos 4 horas. Al cartucho 2 se añadió una pequeña cantidad (aproximadamente 0,1 ml) de resina Ac. Después, la suspensión se añadió al cartucho 2 usando el material precargado como una capa receptora. El radio se podía eluir del cartucho 2 en 2 ml de HCl 1 M. La solución de radio de 2 ml se evaporó hasta sequedad, usando un bloque calefactor y lavando el vial por barrido con N_2 gaseoso a través de una entrada del tubo de teflón y salida en el septum de caucho/teflón en el vial y llevando el vapor ácido a un vaso de precipitados de NaOH saturado mediante una corriente de N_2 gaseoso.

20 El residuo se resolvió en 0,5 ml de HNO_3 1 M y se cargó en un cartucho 3 que consistía en una columna Isolute de 1 ml empaquetada con aproximadamente 250 mg de intercambiador aniónico Dowex. El cartucho 3 se lavó con 7 ml de HNO_3 1 M, que eliminó el ^{212}Pb , y finalmente con 3-4 ml de HNO_3 8 M para eluir el ^{224}Ra . El eluato de ^{224}Ra se evaporó hasta sequedad, usando el bloque calefactor y un flujo de N_2 gaseoso, y el residuo se pudo disolver en HCl 0,1 M. Típicamente, se pudo extraer más de 70% del ^{224}Ra presente en la fuente de ^{228}Th y purificar usando los métodos descritos.

25 Más tarde, se abandonó la etapa de intercambio aniónico y los 2 ml de producto bruto en HCl 1 M se usaron sin evaporación y se cargaron en un segundo cartucho de resina Ac que se lavó con 0,5 ml adicionales de HCl para producir un eluato de 2,5 ml que contenía el ^{224}Ra . Este se evaporó hasta sequedad y se disolvió en 0,2 ml o más de HCl 0,1 M. Antes de usar en el marcaje de las partículas, se añadió a la solución de ^{224}Ra una cantidad que correspondía a 10% en volumen de acetato amónico 5 M para ajustar el pH a 5-6.

Ejemplo 2. Medición de muestras radiactivas

30 Las muestras radiactivas se contaron en un contador Cobra II Autogamma (Packard Instruments, Downer Grove, IL, EE.UU.) o un contador Hidex Automatic Gamma (Hidex, Turku, Finlandia). Durante la extracción del ^{224}Ra de la fuente de ^{228}Th , se usó un calibrador de dosificación CRC-25R (Capintec Inc., Ramsey, NJ, EE.UU.).

Para determinar la distribución de ^{224}Ra , ^{212}Pb y ^{212}Bi en tiempo real en las muestras, se usó un detector de germanio de alta pureza enfriado en nitrógeno líquido (HPGe) (GWC6021, Canberra Industries, Meriden CT, EE.UU.). Este se combinó con un analizador de señal digital DSA 1000 y el software Genie 2000 (Canberra).

Ejemplo 3. Preparación de micropartículas

35 Se prepararon micropartículas de carbonato de calcio por un método de precipitación espontánea. Una solución de Na_2CO_3 0,33 M (Merck, Alemania) se vertió rápidamente en un volumen igual de CaCl_2 0,33 M (Merck, Alemania). Después de mezcla vorticial intensa durante 30 segundos, la suspensión de partículas se dejó durante 5 minutos. Las partículas se separaron por filtración sobre un filtro de papel, se lavaron con aproximadamente 30 ml de agua y se secaron durante la noche a temperatura ambiente. La filtración y lavado se llevaron a cabo en un dispositivo de filtración a vacío de vidrio (Whatman) con un filtro de nitrocelulosa de 0,45 μm (Whatman). Las micropartículas secas se almacenaron a temperatura ambiente. Las micropartículas obtenidas eran de forma esférica con diámetros dentro de 1-10 μm y mediana de 3-5 μm como se indica por microscopía respaldada por análisis en un contador de células automatizado Countess™ (Invitrogen).

Ejemplo 4. Radiomarcaje de micropartículas

45 Se transfirió una cantidad deseada de partículas de CaCO_3 a un tubo Eppendorf y se suspendieron en 1 ml de agua. La suspensión de partículas se trató con ultrasonidos en un baño de ultrasonidos durante 10-15 minutos, seguido de 4 etapas de lavado; primero 2 veces con 1 ml de agua y después 2 veces con 1 ml de Na_2SO_4 0,1 M (Alfa Aesar, Alemania). Las partículas se separaron de la solución de lavado por centrifugación. Después de lavado, las partículas se suspendieron en DPBS (Gibco, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE.UU.) complementado con albúmina de suero bovino al 0,5% (0,1 ml por 15 mg de partículas) y se incubaron en un HulaMixer (Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, CA, EE.UU.) durante 30 minutos a temperatura ambiente. El programa de mezclamiento era el siguiente: el intervalo orbital de rotación era 14 rpm, el intervalo recíproco era 20° y el intervalo de vibración era 3°. Se añadió un volumen de una solución de Na_2SO_4 0,1 M que correspondía a 3 μg de SO_4 por mg de partículas (0,3%) a la suspensión de partículas. Después, la solución de ^{224}Ra se transfirió al tubo con la suspensión de partículas, seguido inmediatamente de la adición de solución de $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,07 M (Merck, Alemania) que

correspondía a 3 µg de Ba por mg de partículas (0,3%). Entre la adición de las diferentes soluciones, la suspensión de partículas se mezcló completamente en una mezcladora vorticial. Si el volumen que se debía añadir de la solución radiactiva y/o de la solución de BaCl₂·2H₂O excedía 10 µl, se añadió por partes (5-10 µl cada vez, con mezcla vorticial completa entre adiciones). El volumen de radiomarcaje total equivalía a 0,1 ml de solución por 15 mg de partículas, es decir, el volumen del líquido sobrenadante retirado antes de la adición de la solución de SO₄ se ajustó de acuerdo con los volúmenes de las otras soluciones a añadir. Las partículas en la solución de radiomarcaje se incubaron en un HulaMixer durante un mínimo de 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente, con el mismo programa de mezclado descrito previamente. Finalmente, las partículas se lavaron 1-3 veces con tampón de sacarosa. El tampón de sacarosa contenía 94 mg/ml de sacarosa (Sigma Ultra, St. Louis, MO, EE.UU.) y 2,1 mg/ml de Na₂SO₄. La eficacia del marcado se determinó midiendo las partículas y la o las soluciones de lavado con el detector HPGe.

Resultados: Para ocho experimentos individuales, con partículas de tres lotes de partículas diferentes, los rendimientos de marcaje fueron los siguientes: ²¹²Pb 96,5 ± 1,9 %, ²¹²Bi 96,7 ± 2,1%, ²²⁴Ra 95,5 ± 3,2% (Media ± DE). Los resultados muestran que el ²²⁴Ra con los nucleidos descendientes son absorbidos eficazmente por las micropartículas. Las partículas de carbonato de calcio que se almacenaron en forma de polvo a temperatura ambiente durante 2 meses absorbieron ²²⁴Ra y sus nucleidos descendientes con eficacia similar a las partículas recién preparadas.

Ejemplo 5. Estabilidad in vitro de las micropartículas radiomarcadas

La estabilidad in vitro de las micropartículas radiomarcadas, preparadas como se describe en el ejemplo 4, se estudió en 2 soluciones diferentes. Las partículas se incubaron bien en 1-1,4 ml de tampón de sacarosa a temperatura ambiente o en 0,5 ml de suero de ternero fetal a 37°C. En diferentes tiempos de medición, las suspensiones se centrifugaron y se midieron las actividades en el líquido sobrenadante y las partículas sedimentadas. Después, si debía continuarse el estudio de estabilidad hasta un tiempo de medición posterior, el sedimento de partículas se volvió a suspender en una nueva parte alícuota bien del tampón de sacarosa o del suero de ternero fetal y se incubó más.

Tabla 2. Retención del ²²⁴Ra por partículas de carbonato de calcio in vitro

Solución	Tiempo de medición	% actividad liberada
		²²⁴ Ra
Suero de ternero fetal	22 horas	4,13 ± 3,01 %
	3 días	1,18 ± 0,69 %
	7 días	1,76 ± 0,34 %
Tampón de sacarosa	16 horas	1,07 %
	3 días	1,70 ± 1,81 %

Los datos muestran que el ²²⁴Ra es retenido bien en las partículas de carbonato de calcio durante varios días in vitro, indicando propiedades prometedoras para uso radioterapéutico. También se sugiere que el producto puede tener una vida en anaquel de varios días, permitiendo la producción centralizada y envío a usuarios finales lejanos.

Ejemplo 6. Reabsorción/asociación de ²¹²Pb sobre las micropartículas

Se prepararon micropartículas de CaCO₃ como se ha descrito para el procedimiento de radiomarcaje, excepto que no se añadió solución radiactiva. En su lugar, las partículas se incubaron en una mezcla de 450 µl de suero de ternero fetal y 50 µl de solución de ²²⁴Ra (precalentada a 37°C), con el fin de medir la cantidad de ²¹²Pb que era absorbida sobre las micropartículas "frías" preparadas en las mismas condiciones que para el radiomarcaje. La suspensión de partículas se incubó a 37°C con una velocidad de rotación de 800 rpm. Después de 10 minutos, la suspensión de partículas se centrifugó, se transfirieron 250 µl de líquido sobrenadante a un tubo Eppendorf y se midió la actividad. Después, las partículas se volvieron a suspender en el líquido sobrenadante, y el estudio se prolongó con mediciones después de 1 hora y 24 horas. La tabla 3 presenta los resultados del estudio.

Tabla 3. Absorción de ²¹²Pb de soluciones en partículas de carbonato de calcio.

Tiempo	% de actividad de ²¹² Pb total medida en el líquido sobrenadante
	Detector de germanio Canberra
0 minutos	100 %
10 minutos	25,4 %
1 hora	17,9 %
24 horas	29,0 %

Los datos muestran que el ²¹²Pb en el medio es absorbido significativamente del medio, indicando que a la difusión del ²²⁰Rn en el microentorno de las partículas de carbonato de calcio le puede seguir una reabsorción significativa

del producto descendiente ^{212}Pb . Esto podría reducir la toxicidad sistémica de la absorción de ^{212}Pb en la sangre.

Ejemplo 7. Biodistribución in vivo y estabilidad de las micropartículas radiomarcadas.

Antecedentes: Para evaluar la utilidad de las partículas de carbonato de calcio marcadas con ^{224}Ra para uso intracavitario, se inyectó una suspensión de partículas por vía intraperitoneal en ratones y se midió la posterior biodistribución de ^{224}Ra . Métodos: se prepararon las micropartículas radiomarcadas como se ha descrito en el ejemplo 4. Después de lavar, el sedimento de partículas se volvió a suspender en tampón de sacarosa a pH 7-7,5 hasta una concentración de partículas de aproximadamente 13 mg/ml. Se usaron ratones atímicos Nude-*Foxn1*^{nu} hembra, de 6-19 semanas de edad, criados en institución, con pesos corporales de 17,1-28,3 g, para los estudios de biodistribución. Se les administraron 0,4 ml de suspensión de partículas por inyección intraperitoneal, que contenía ^{224}Ra 11-18 kBq unido a aproximadamente 5 mg de micropartículas. Los ratones se sacrificaron y se recogieron diferentes tejidos para las mediciones de radiactividad a las 20 horas (n=2), 4 días (n=3) y 7 días (n=3) después de inyección. Como control, se llevaron a cabo experimentos de biodistribución con ^{224}Ra libre (RaCl_2 disuelto), administrando 0,25 ml de solución NaCl al 0,9% con ^{224}Ra de aproximadamente 12 kBq por vía intraperitoneal a cada ratón. La solución de $^{224}\text{RaCl}_2$ tenía un pH de 5,5. Para la comparación, se sacrificaron grupos de 3 ratones en los mismos tiempos de medición después de inyección que para el estudio de biodistribución con micropartículas radiomarcadas (figura 1A).

Resultados: Las figuras 1A y B muestran los perfiles de biodistribución del carbonato de calcio marcado con ^{224}Ra y de ^{224}Ra libre, respectivamente. Basándose en la absorción del fémur, la liberación de ^{224}Ra de las partículas de carbonato de calcio marcado con ^{224}Ra es lenta, con aproximadamente una quinta parte después de 20 horas, aumentando a aproximadamente una tercera parte a los 7 días después de administración. Esta liberación limitada del radionucleido puede ser, en un aspecto, beneficiosa puesto que puede reducir la heterogeneidad de la dosis a partir de las partículas radiomarcadas. Merece la pena destacar que hay una absorción considerable en la grasa i.p., lo cual es prometedor considerando la función de la grasa i.p. en la extensión intraperitoneal de las metástasis de cáncer. En conclusión, el carbonato de calcio marcado con ^{224}Ra tiene propiedades de distribución muy prometedoras en relación con la radioterapia intracavitaria.

Ejemplo 8. Actividad antitumoral de las micropartículas marcadas con ^{224}Ra en un modelo de cáncer i.p. de ratón atímico

Antecedentes: Para ensayar la actividad terapéutica de las micropartículas de carbonato de calcio marcadas con ^{224}Ra , se usó un modelo de tumor en ratón atímico de micrometástasis intraperitoneales. Materiales y métodos: se inyectaron células SKOV-3-luc ($5 \cdot 10^6$ células en 0,25 ml de RPMI) por vía intraperitoneal, en ratones atímicos Nude-*Foxn1*^{nu}, hembra de 6 semanas de edad, criados en institución, con pesos corporales de 17,7-23,6 g. Tres días más tarde, los ratones se trataron con inyecciones intraperitoneales de micropartículas de carbonato de calcio marcadas con ^{224}Ra en tampón de sacarosa con actividades de 200 kBq/kg (0,25-0,3 ml), 600 kBq/kg (0,35-0,4 ml) o 3 inyecciones de 200 kBq/kg (0,25-0,4 ml). En el último grupo el tiempo entre cada fracción inyectada era 48 horas. Los animales de control recibieron solución salina (0,4 ml) o 200 mg/kg (0,35-0,4 ml) de micropartículas no marcadas en tampón de sacarosa. Los ratones se repartieron aleatoriamente en grupos de tratamiento antes de inoculación de las células, consistiendo cada grupo en 8 ratones. El día 44 y 45 después de iniciar el tratamiento se sacrificaron todos los animales por dislocación cervical. Durante la disección, se evaluó la presencia de tumores macroscópicos por inspección visual cuidadosa de cada animal y todos los tumores visibles en la cavidad peritoneal se retiraron y pesaron.

Resultados: Los datos se muestran en la figura 2. No había diferencia significativa entre los pesos tumorales medios de los dos grupos de control que recibieron bien solución salina o micropartículas de carbonato de calcio no marcadas. Todos los grupos que recibieron micropartículas marcadas con ^{224}Ra tuvieron una supresión fuerte del crecimiento tumoral, como se muestra por la fuerte reducción de los pesos tumorales que era estadísticamente significativa comparado con los controles. Aunque no había diferencia estadística entre los grupos de tratamiento con ^{224}Ra , había una tendencia hacia mayor supresión del crecimiento tumoral con la dosis más alta de ^{224}Ra y el tratamiento fraccionado.

En conclusión, las micropartículas de carbonato de calcio marcadas con ^{224}Ra mostraban una actividad antitumoral fuerte y consistente en ratones con tumores intraperitoneales.

Ejemplo 9. Efectos terapéuticos en un modelo de ascitis por cáncer agresivo.

Antecedentes: el cáncer de ovario humano a menudo conduce a ascitis intraperitoneal. La línea de células de cáncer de ovario humano ES-2 produce crecimiento de células tumorales agresivas y ascitis cancerosa en ratones atímicos.

Materiales y métodos: Se inyectaron células ES-2 ($10 \cdot 10^6$ células en 0,3 ml de RPMI) por vía intraperitoneal en ratones atímicos Nude-*Foxn1*^{nu}, hembra de 6 semanas de edad, criados en institución, con pesos corporales de 18,1-23,2 g. 25 horas más tarde, los ratones se trataron con inyecciones intraperitoneales de micropartículas de carbonato de calcio marcadas con ^{224}Ra en tampón de sacarosa con actividades de 100 kBq/kg (0,3 ml), 300 kBq/kg (0,3-0,35 ml) o 500 kBq/kg (0,3-0,35 ml). Los animales de control recibieron 0,35 ml de solución salina. Los ratones se repartieron aleatoriamente en grupos de tratamiento antes de la inoculación de células, consistiendo cada grupo

en 7-8 ratones. Los animales se pesaron y se vigiló el progreso de la enfermedad un mínimo de 3 veces por semana, y cada día cuando presentaban signos clínicos que indicaban que se acercaba la fase final de la enfermedad. Todos los ratones se sacrificaron por dislocación cervical el día que alcanzaron el criterio de valoración de pérdida de bienestar, teniendo en cuenta las distensiones abdominales que dificultan la movilidad o respiración, la pérdida o ganancia rápida de peso corporal junto con el aspecto y comportamiento generales del animal. Después de la eutanasia se llevó a cabo la necropsia para el examen patológico general.

Resultados: Los tiempos de supervivencia se registraron como días después de inoculación de células tumorales, y se presenta una curva de supervivencia preliminar que incluye datos hasta el día 20 de seguimiento (figura 3). El día 19 después de inoculación de las células tumorales, se sacrificaron todos los ratones en los grupos de solución salina y de la dosis más baja (100 kBq/kg), mientras que 86% de los ratones (6/7) en el grupo de dosis media (300 kBq/kg) y alta (500 kBq/kg) no alcanzaron el criterio de valoración del estudio. Estos animales que quedaban se censuraron el día 20. La supervivencia mediana de cada grupo se presenta en la tabla 4.

Tabla 4. Supervivencia mediana de ratones con ascitis intraperitoneal por cáncer ES-2 tratados con solución salina o carbonato de calcio marcado con ^{224}Ra

Grupo de tratamiento	Número de ratones por grupo	Tiempo de supervivencia mediano después de inoculación de células
NaCl	8	12 días
100 kBq/kg micropartículas de $^{224}\text{Ra-CaCO}_3$	8	13 días
300 kBq/kg micropartículas de $^{224}\text{Ra-CaCO}_3$	7	Más de 20 días
500 kBq/kg micropartículas de $^{224}\text{Ra-CaCO}_3$	7	Más de 20 días

En conclusión: Se obtuvo una prolongación considerable de la vida sin enfermedad con las micropartículas de carbonato de calcio marcadas con ^{224}Ra , lo que indicaba un potencial significativo para la ascitis intracavitaria.

Ejemplo 10 A. Preparación de una mezcla radioterapéutica de dos componentes.

En algunos aspectos puede ser beneficioso combinar las partículas de carbonato de calcio marcadas con ^{224}Ra con un producto radiofarmacéutico específico de células. Esto se obtiene cuando una solución de ^{224}Ra en equilibrio con los nucleidos descendientes se combina con un conjugado de quelato que se une al ^{212}Pb , antes de ponerla en contacto con las partículas de carbonato de calcio.

Métodos: A 0,2 ml de solución en acetato amónico 0,5 M de ^{224}Ra en equilibrio con los nucleidos descendientes, se añadió 1 mg/ml de anticuerpo monoclonal (mAb) marcado con TCMC (trastuzumab, cetuximab o OI-3) y se incubó durante 60 minutos. Después, la mezcla de reacción se añadió a 30 mg de micropartículas de carbonato de calcio en 0,2 ml de albúmina de suero bovino al 1% y se mezcló durante 30 minutos. Después la mezcla se centrifugó y el líquido sobrenadante y el sedimento se contaron por separado en un contador gamma y se analizó con un detector de germanio.

Se preparó una mezcla radioterapéutica que consistía en anticuerpo marcado con ^{212}Pb y micropartículas de $^{224}\text{Ra-CaCO}_3$. Para el marcaje del anticuerpo con ^{212}Pb , el anticuerpo cetuximab se conjugó primero con un agente de quelación, TCMC.

Para preparar el radioinmunoconjugado, se mezcló solución de ^{224}Ra con acetato amónico 0,5 M (pH entre 5 y 6) con TCMC-Cetuximab y se hizo reaccionar durante 30 minutos a 37°C con una velocidad de rotación de 350 rpm. La pureza radioquímica del producto resultante se evaluó con tiras cromatográficas (Biodex), y se encontró que era aproximadamente 95% para el ^{212}Pb . Se prepararon micropartículas de CaCO_3 como se ha descrito para el procedimiento de radiomarcaje, excepto que la solución de radiactividad añadida era la solución descrita antes, que contenía tanto ^{224}Ra libre como TCMC-Cetuximab marcado con ^{212}Pb . Después de 1,5 horas de incubación a temperatura ambiente en un HulaMixer, las partículas en la solución de radiomarcaje se centrifugaron y se separaron el líquido sobrenadante y la fracción de partículas. La distribución de la actividad del ^{224}Ra y ^{212}Pb en el sedimento de partículas y el líquido sobrenadante se determinó con el detector HPGe. Se llevó a cabo un análisis de pureza radioquímica en una parte alícuota del líquido sobrenadante.

Los datos se presentan en las tablas 5 y 6. La tabla 6 muestra que se encontró 66,39% de la actividad total del ^{212}Pb en el líquido sobrenadante, mientras que 98,41% del ^{224}Ra se retuvo en las partículas. Del ^{212}Pb liberado, al menos 98% estaba unido a proteína (tabla 5), lo que representa la fracción del anticuerpo unido al ^{212}Pb antes de que el anticuerpo se mezclara con las partículas. En la tabla 6, se presenta la fracción de conjugado de ^{212}Pb -anticuerpo y ^{224}Ra libre en la circulación y unido a las partículas de carbonato de calcio. Los datos muestran que el ^{224}Ra se une a las partículas mientras que la mayor parte del conjugado de ^{212}Pb está libre para circular en el medio. Por lo tanto,

se obtuvo una mezcla radioterapéutica bifuncional adecuada para la inyección.

En conclusión, las soluciones de ^{224}Ra mezcladas con los conjugados de ^{212}Pb -TCMC-anticuerpo se pueden usar para preparar micropartículas de ^{224}Ra -CC dando una mezcla terapéutica de dos componentes con radioinmunoconjugado (RIC) y micropartículas radiomarcadas con propiedades de direccionamiento de antígeno así como propiedades radioterapéuticas de micropartículas. Esto puede ser ventajoso en la producción de una combinación de irradiación de la cavidad general y un tratamiento con RIC dirigido a la célula tumoral específica contra el cáncer. La adición del RIC puede potenciar la microdistribución de radiación alfa para mejorar el efecto terapéutico en células de cáncer resistentes.

- 5
- 10

Tabla 5. Análisis por cromatografía de capa fina de conjugado de ^{212}Pb -TCMC-anticuerpo antes y después de absorción en partículas de carbonato de calcio.

Análisis de RCP de la fracción unida a proteína						
	Tiempo en el tampón de formulación	Espectroscopía gamma detector de germanio Canberra			Contador gamma Cobra II NaI	
			^{212}Pb		70-80 keV	220-260 keV
Antes de mezclar con las partículas	13 minutos		98,2 %		97,2 %	95,2 %
	20 minutos				99,6%	98,1 %
Después de marcaje de las partículas	10 minutos				100,0 %	98,1 %
	20 minutos				98,2 %	100,0 %

Tabla 6. Absorción en las partículas de la solución de ^{224}Ra que contiene ^{212}Pb -TCMC-anticuerpo

	% de la actividad total	
	^{212}Pb	^{224}Ra
Partículas	33,61 %	98,41 %
Fracción en líquido sobrenadante/ anticuerpo	66,39 %	1,59 %

- 15

Ejemplo 10 B. Descripción de un sistema de kit para preparar una mezcla radioterapéutica de radioinmunoconjugado de ^{212}Pb y micropartículas de ^{224}Ra .

Un vial (A) con solución de ^{224}Ra en una solución acuosa (p. ej., acetato amónico 0,5 M, pH 5-6) se deja que se desintegre durante 1 día o más para producir ^{212}Pb . Una solución acuosa (B) de conjugado de TCMC-anticuerpo o anticuerpo conjugado con quelato similar y un vial (C) con micropartículas de carbonato de calcio secas o acuosas. Se mezclan entre sí los contenidos del vial A y B en uno de los viales y se incuba durante 1 min a 4 horas y después se mezcla con el vial C y se incuba durante 1 minuto a 4 horas. Después de cada una de las etapas de incubación, se puede llevar a cabo o no un control de calidad. Finalmente, la mezcla combinada de A, B y C se extrae en una jeringa y se administra a un paciente.

- 20

Referencias

Atcher RW and Hines JJ. Colloid labelled with radionuclide and method

US 4970062 A (enviado en 1989)

Bloomer, W.D., McLaughlin, W.H., Neirinckx, R.D., Adelstein, S.J., Gordon, P.R., Ruth, T.J., Wolf, A.P. Astatine-211-tellurium radiocolloid cures experimental malignant ascites. *Science*. 1981;212:340-341.

Boudousq V1, Bobyk L, Busson M, Garambois V, Jarlier M, Charalambatou P, Pèlerin A, Paillas S, Chouin N, Quenet F, Maquaire P, Torgue J, Navarro-Teulon I, Pouget JP. Comparison between internalizing anti-HER2 mAbs and non-internalizing anti-CEA mAbs in alpha-radioimmunotherapy of small volume peritoneal carcinomatosis using ²¹²Pb. *PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7).

Gustafsson AM1, Bäck T, Elgqvist J, Jacobsson L, Hultborn R, Albertsson P, Morgenstern A, Bruchertseifer F, Jensen H, Lindegren S. Comparison of therapeutic efficacy and biodistribution of ²¹³Bi- and ²¹¹At-labeled monoclonal antibody MX35 in an ovarian cancer model. *Nucl Med Biol*. 2012 Jan;39(1):15-22.

Kirby, H. W; Salutsky, Murrell L (1964). *The Radiochemistry of Radium* (PDF). National Academies Press, pp 5. Larsen RH and Salberg G. Alpha-emitting hydroxyapatite particles. Patente de EE.UU. nº 8142758 B2 (enviado en 2005)

Liu S. Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target specific delivery of metallic radionuclides. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008, 60 (12), 1347-1370.

Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature*. 1977 Apr 14;266(5603):653-5. Scott A. Gerber,* Viktoriya Y. Rybalko,* Chad E. Bigelow,† Amit A. Lugade,* Thomas H. Foster,† John G. Frelinger,* and Edith M. Lord* Preferential Attachment of Peritoneal Tumor Metastases to Omental Immune Aggregates and Possible Role of a Unique Vascular Microenvironment in Metastatic Survival and Growth. *Am J Pathol*. 2006 Nov; 169(5): 1739-1752.

Vergote I, Larsen RH, de Vos L, Nesland JM, Bruland O, Bjørgum J, Alstad J, Tropé C, Nustad K. Therapeutic efficacy of the alpha-emitter ²¹¹At bound on microspheres compared with ⁹⁰Y and ³²P colloids in a murine intraperitoneal tumor model. *Gynecol Oncol*. 1992 Dec;47(3):366-72.

Ítems de la descripción

1. Una partícula que comprende un compuesto degradable y un radionucleido emisor alfa y/o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa.
- 5 2. La partícula según el ítem 1, en donde el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en ^{224}Ra , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{223}Ra , ^{225}Ra , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{211}At , ^{227}Th .
3. La partícula según uno cualquiera de los ítems 1-2, en donde el compuesto degradable se selecciona del grupo que consiste en CaCO_3 , CaCO_3 modificado con PEG, CaCO_3 modificado con proteína, CaCO_3 modificado con hidrato de carbono, CaCO_3 modificado con lípido, CaCO_3 modificado con vitamina, CaCO_3 modificado con compuesto orgánico, CaCO_3 modificado con polímero y/o CaCO_3 modificado con cristal inorgánico.
- 10 4. La partícula según uno cualquiera de los ítems 1-3, en donde el tamaño de la partícula es de 1 nm a 500 μm .
5. La partícula según uno cualquiera de los ítems 1-4, que además comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un radioinmunoconjugado, un inmunoconjugado, un conjugado de quelato y anticuerpo, vitaminas que incluyen folato y derivados de folato, péptidos, minicuerpos y aficuerpos.
- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende una o más partículas según uno cualquiera de los ítems 1-5 y un diluyente, vehículo, tensioactivo y/o excipiente.
7. La composición farmacéutica según el ítem 6, preparada con una cantidad de radionucleido que es de 1 kBq a 10 GBq por dosis.
- 20 8. La composición farmacéutica según uno cualquiera de los ítems 6-7, preparada con una cantidad de radionucleido que es de 50 MBq a 100 GBq adecuada para la producción a escala industrial de multidosis.
9. La composición farmacéutica según uno cualquiera de los ítems 6-8, en donde la composición es una suspensión de partículas que comprende partículas monodispersas o polidispersas marcadas con un radionucleido emisor alfa y/o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa.
- 25 10. La composición farmacéutica según uno cualquiera de los ítems 6-9, que es adecuada para la inyección intravenosa o intracavitaria.
11. La partícula según uno cualquiera de los ítems 1-5 o la composición farmacéutica según los ítems 6-9, para usar como un medicamento.
12. La partícula según uno cualquiera de los ítems 1-5 o la composición farmacéutica según los ítems 6-9, para usar en terapia intracavitaria, radioembolización o radiosinovectomía.
- 30 13. La partícula según uno cualquiera de los ítems 1-5 o la composición farmacéutica según los ítems 6-9, para usar en el tratamiento del cáncer.
14. La partícula según uno cualquiera de los ítems 1-5 o la composición farmacéutica según los ítems 6-9, para usar según los ítems 12-13, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres intraperitoneales, cánceres intracraniales, cánceres pleurales, cánceres de vejiga, cánceres cardíacos y cánceres en la cavidad subaracnoidea.
- 35 15. Un método de tratamiento o mejora que comprende la administración de las partículas según uno cualquiera de los ítems 1-5 o la composición farmacéutica según los ítems 6-9, a un individuo que lo necesite usando tratamiento único o dosis repetidas.
- 40 16. Un método para preparar una partícula según uno cualquiera de los ítems 1-6, comprendiendo el método poner en contacto entre sí un radionucleido emisor alfa y un compuesto biodegradable con o sin usar un vehículo para el radionucleido.
17. Un kit que comprende
 - una nanopartícula o micropartícula según uno cualquiera de los ítems 1-6,
 - un radionucleido emisor alfa o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa,
 - 45 - un vehículo, diluyente y/o excipiente, y
 - opcionalmente instrucciones para usar el kit.
18. Un kit que comprende

- una nanopartícula o micropartícula según uno cualquiera de los ítems 1-6,
- un radionucleido emisor alfa o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa,
- un vehículo, diluyente y/o excipiente, y
- opcionalmente instrucciones para usar el kit para preparar una solución farmacéutica bifuncional que comprende suspensión de partículas y solución de radioinmunoconjugado.

5

19. Un kit según el ítem 18, que además comprende una molécula conjugada con agente quelante, que incluye un anticuerpo monoclonal.

REIVINDICACIONES

1. Una partícula que comprende un compuesto degradable y un radionucleido emisor alfa y/o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa, en donde
 el radionucleido es el ²²⁴Ra,
- 5 el compuesto degradable se selecciona del grupo que consiste en CaCO₃, CaCO₃ modificado con PEG, CaCO₃ modificado con proteína, CaCO₃ modificado con hidrato de carbono, CaCO₃ modificado con lípido, CaCO₃ modificado con vitamina, CaCO₃ modificado con compuesto orgánico, CaCO₃ modificado con polímero y/o CaCO₃ modificado con cristal inorgánico, y
 la partícula es de 1 nm a 500 µm.
- 10 2. La partícula según la reivindicación 1, en donde la partícula es de 100 nm a 50 µm.
3. La partícula según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que además comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un radioinmunoconjugado, un inmunoconjugado, un conjugado de quelato y anticuerpo, vitaminas que incluyen folato y derivados de folato, péptidos, minicuerpos y anticuerpos.
- 15 4. Una composición farmacéutica que comprende una o más partículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, y un diluyente, vehículo, tensioactivo y/o excipiente.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, preparada con una cantidad de radionucleido que es de 1 kBq a 10 GBq por dosis o con una cantidad de radionucleido que es de 50 MBq a 100 GBq adecuada para la producción a escala industrial de multidosis.
- 20 6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en donde la composición es una suspensión de partículas que comprende partículas monodispersas o polidispersas marcadas con un radionucleido emisor alfa y/o un radionucleido que genera un descendiente emisor alfa.
7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, que es adecuada para la inyección intravenosa o intracavitaria.
- 25 8. La partícula según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la composición farmacéutica según las reivindicaciones 4-7, para usar como un medicamento.
9. La partícula según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la composición farmacéutica según las reivindicaciones 4-7, para usar en terapia intracavitaria, radioembolización o radiosinovectomía.
- 30 10. La partícula según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la composición farmacéutica según las reivindicaciones 4-7, para usar en el tratamiento o mejora del cáncer.
11. La partícula para usar según la reivindicación 10, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres intraperitoneales, cánceres intracraneales, cánceres pleurales, cánceres de vejiga, cánceres cardiacos y cánceres en la cavidad subaracnoidea.
- 35 12. La partícula según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la composición farmacéutica según las reivindicaciones 4-7, para usar según las reivindicaciones 10-11, en donde la administración se lleva a cabo como un tratamiento único o de dosis repetidas.
13. Un método para preparar una partícula según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, comprendiendo el método poner en contacto entre sí un radionucleido emisor alfa y un compuesto biodegradable con o sin usar un vehículo para el radionucleido.

40

Figura 1

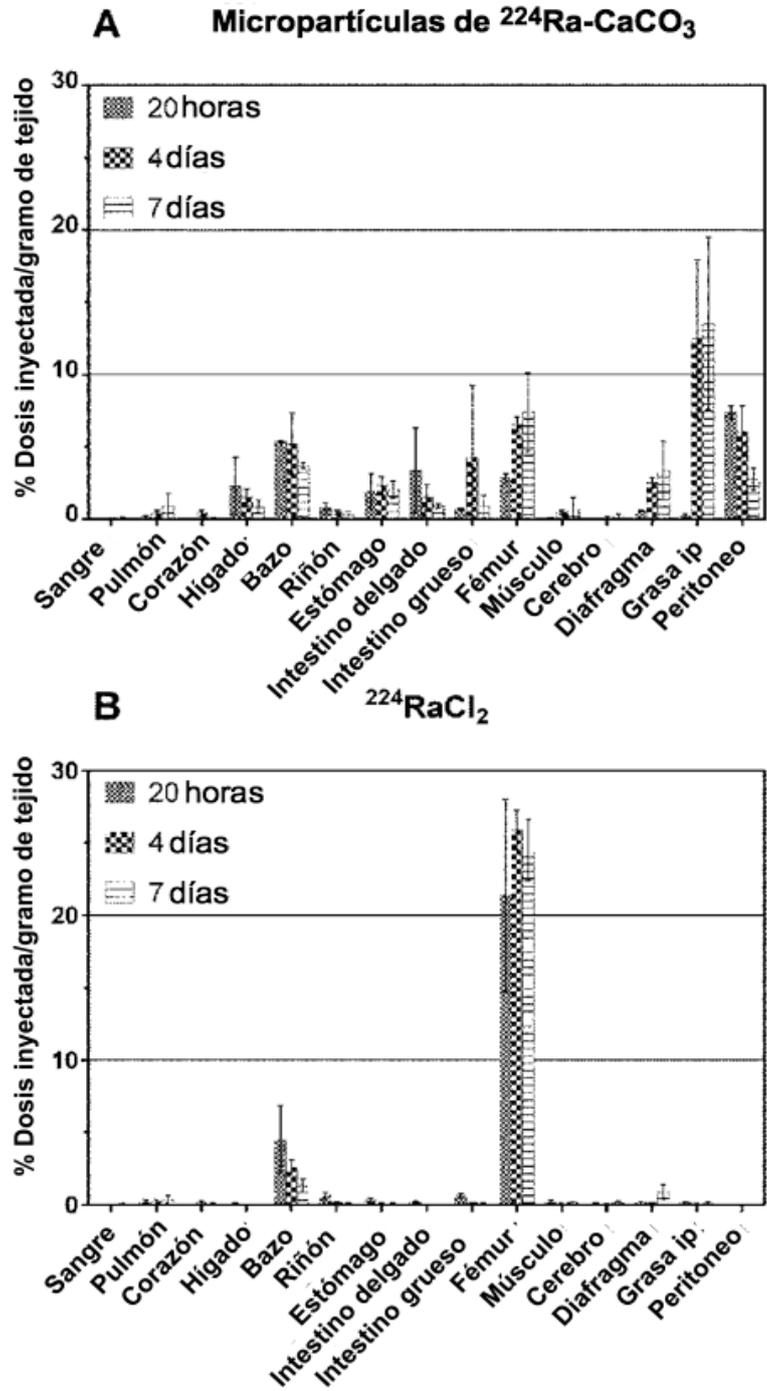


Figura 2

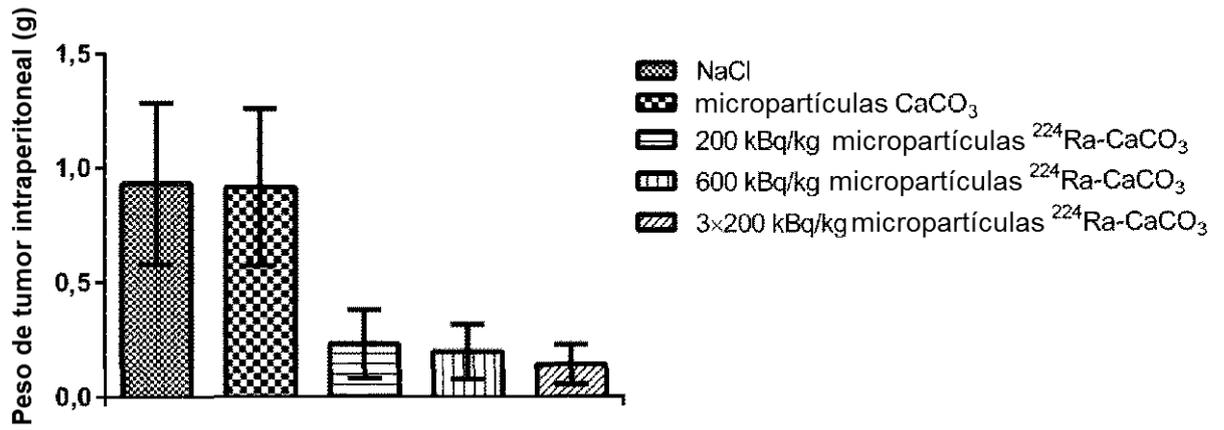


Figura 3

