

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 622**

51 Int. Cl.:

A61K 51/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012 PCT/US2012/071256**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13096776**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12860525 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2793955**

54 Título: **Composiciones y métodos radiactivos para su uso terapéutico**

30 Prioridad:

21.12.2011 US 201161578630 P
05.03.2012 US 201261606734 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2018

73 Titular/es:

ISO THERAPEUTICS GROUP LLC (100.0%)
1004 South Velasco
Angleton, TX 77515, US

72 Inventor/es:

WILSON, DAVID, A.;
FRANK, R., KEITH;
SIMON, JAIME y
CRUMP, DRUCE, K.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 671 622 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

Composiciones y métodos radiactivos para su uso terapéutico

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de dos solicitudes provisionales estadounidenses que tienen el número de serie de Estados Unidos 61/578,630, presentada el 21 de diciembre de 2011 y el número de serie de Estados Unidos 61/606,734, presentada el 5 de marzo de 2012.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a composiciones radiactivas cuando se usan para el tratamiento terapéutico de diversas enfermedades, tales como el tratamiento de masas de tejido indeseables, por ejemplo cáncer de hueso o tumores de tejidos blandos, en mamíferos y humanos mediante la administración de una composición de radioisótopos directamente a ubicaciones en o cerca de un área no intracavitaria de la masa de tejido no deseada, es decir, mediante inyección intratumoral, intramedular o intraósea, o tratamiento de artritis mediante inyección en la cavidad sinovial.

Antecedentes de la invención

15 El tratamiento de diversas enfermedades usando radioisótopos ha sido motivo de interés durante muchos años con diversos intentos de tener un tratamiento eficaz para prolongar la calidad de vida del mamífero o humano. Se han probado diversas composiciones previamente para este propósito con grados de éxito variables. Algunos de estos intentos se discuten a continuación.

Cáncer de hueso

20 De acuerdo con la American Academy of Orthopaedic Surgeons, "más de 1.2 millones de nuevos casos de cáncer se diagnostican cada año [en los Estados Unidos], y aproximadamente el 50 por ciento de estos tumores se pueden diseminar o hacer metástasis al esqueleto". Por lo tanto, el cáncer de hueso metastásico afecta a más de 500000 pacientes solamente en los Estados Unidos. El hueso es el tercer sitio más común de enfermedad metastásica. Los cánceres con mayor probabilidad de metástasis óseas incluyen los de mama, pulmón, próstata, tiroides y riñón. En muchos casos, hay múltiples sitios metastásicos óseos que dificultan el tratamiento. El dolor, las fracturas patológicas y la hipercalcemia son la fuente principal de morbilidad asociada con la metástasis ósea. El dolor es el síntoma más común que se encuentra en el 70% de los pacientes.

25 El cáncer de hueso primario es mucho menos prevalente (2.370 nuevos casos y 1.330 muertes estimadas en los Estados Unidos en 2007), pero es mucho más agresivo. Este tipo de cáncer es más probable que ocurra en pacientes jóvenes.

30 En contraste con los seres humanos, el cáncer de hueso primario es más frecuente en perros que el cáncer de hueso metastásico. Los perros grandes frecuentemente presentan cáncer de hueso primario.

Debido a la naturaleza agresiva de la enfermedad, el cáncer de hueso primario en humanos y animales a menudo se trata mediante la amputación del área afectada para prevenir la propagación del cáncer. Además, se usan agentes quimioterapéuticos para disminuir la posibilidad de enfermedad metastásica, especialmente a los pulmones.

35 El dolor asociado con el cáncer de hueso, especialmente el cáncer de hueso metastásico, a menudo se trata con narcóticos. Sin embargo, los pacientes necesitan cantidades crecientes de narcóticos para controlar el dolor. Los efectos secundarios nocivos de los narcóticos resultan en una disminución significativa en la calidad de vida del paciente.

40 Otro método para el tratamiento es la radiación con un haz externo o, más recientemente, la radioterapia estereotáctica de los sitios metastásicos óseos. Sin embargo, los tratamientos actuales con radiación electromagnética de alta energía no administran radiación exclusivamente al tumor. Este tratamiento da como resultado la necesidad de administrar la dosis durante aproximadamente una semana y tiene la dificultad de administrar altas dosis de radiación a un tumor sin que se produzca un daño significativo resultante en el tejido circundante.

45 La radioterapia intraoperatoria (IORT) ha permitido la destrucción localizada del tumor, pero este procedimiento es costoso y se asocia con un trauma significativo debido a cirugía.

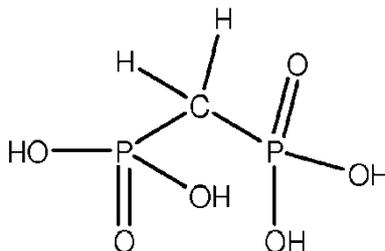
50 La capacidad para direccionar a tumores óseos se ha explotado en el campo de los productos radiofarmacéuticos durante muchos años. Los agentes tanto radiofarmacéuticos para diagnóstico como los terapéuticos capaces de dirigirse a los tumores óseos generalmente usan la funcionalidad de ácido fosfónico como unidad estructural de direccionamiento. Por ejemplo, los pirofosfatos se han usado para administrar Tc-99m, un radioisótopo de diagnóstico que emite rayos gamma, al hueso. Esta tecnología fue desplazada por los bisfosfonatos debido a su mayor estabilidad *in vivo*. Además, los radiofármacos terapéuticos para los tumores óseos se desarrollaron en los años ochenta y noventa. De estos, una serie de quelatos basados en ácidos aminometilfosfónicos ofrecen otro tipo de funcionalidad

útil para atacar los tumores óseos. Por lo tanto, se ha demostrado que el ácido etilendiaminotetrametilenfosfónico (EDTMP) es un muy buen agente quelante para administrar metales tales como Sm, Gd, Ho e Y al hueso.

5 Dos productos radiofarmacéuticos, ambos basados en metales radiactivos, se comercializan en los Estados Unidos para el tratamiento de metástasis óseas. El Metastron® (marca comercial de GE Healthcare Ltd.) es una solución inyectable de estroncio-89 (Sr-89) administrada como sal de cloruro. El Quadramet® (marca registrada de EUSA Pharma) es un quelato de ácido fosfónico (EDTMP) de samario-153 (Sm-153). Ambos agentes se concentran tanto en el hueso normal como en las lesiones metastásicas. Esto da una dosis de radiación a la médula ósea que resulta en una supresión temporal pero significativa del sistema inmune. Por esa razón, estos agentes están contraindicados cuando se planifican agentes quimioterapéuticos como parte del tratamiento del paciente. Por lo tanto, un paciente puede sufrir dolor de huesos mientras espera recibir un régimen de quimioterapia para el cáncer primario.

10 Cuando estos quelatos disponibles se inyectan por vía intravenosa, aproximadamente el 50% de la dosis inyectada se concentra en el hueso. El resto se elimina de manera eficiente por los riñones y hacia la vejiga; sin embargo, debido a esta eliminación, se ha observado toxicidad para estos órganos cuando se administran grandes dosis terapéuticas de radiofármacos dirigidos al hueso. Aunque la concentración de quelatos en el sitio de un tumor óseo es tanto como 20 veces mayor que la del hueso normal, el hueso normal absorbe cantidades significativas de radioactividad. Además, solo una pequeña fracción de la dosis de radiación se asocia con el tumor. Debido al rápido aclaramiento renal y la absorción en el hueso normal, solo aproximadamente el 0.1% de la dosis va al sitio del tumor. La administración de dosis mayores de agentes óseos está limitada por la dosis a la médula ósea.

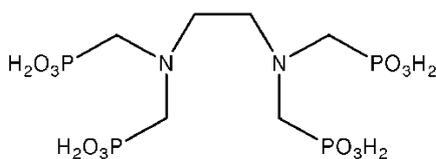
Un ejemplo del quelante de bisfosfonato, el ácido metilendifosfónico (MDP), se muestra en la estructura a continuación.



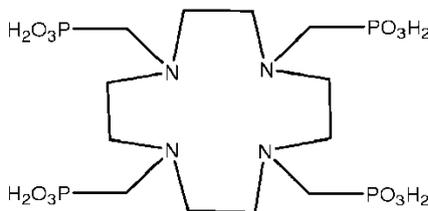
20

MDP

En las estructuras siguientes se muestran dos quelantes de ácido aminometileno fosfónico, ácido etilendiaminotetrametilenfosfónico (EDTMP) y ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetra(metileno)fosfónico (DOTMP).



EDTMP



25

DOTMP

Hasta la fecha, incluso las combinaciones de tratamientos no han sido eficaces para resolver los tumores óseos. Por lo tanto, sigue siendo una práctica común amputar una extremidad para detener la propagación de cánceres de hueso. En el caso del cáncer de hueso metastásico, la paliación del dolor y el mantenimiento de la calidad de vida suelen ser

el objetivo en contraste con la resolución de los tumores. Es evidente la necesidad de una terapia más efectiva para tratar el cáncer de hueso.

Se han enseñado quelatos estánnicos (Sn(IV)-117m) para la paliación del dolor de metástasis óseas y para el tratamiento y la regresión del cáncer de hueso mediante la localización de una porción de la dosis radioactiva en el sistema esquelético después de inyección o infusión intravenosa. El Sn(IV)-117m se descompone con la emisión de abundantes electrones de conversión de energía específica de 127-129 keV y 152 keV con una vida media de aproximadamente 14 días. Estos electrones de conversión tienen un rango suficiente para irradiar tumores óseos, al tiempo que imparten una dosis más pequeña a la médula ósea frente a los radionucleidos que emiten beta. El Sn(IV)-117m también posee una emisión de rayos gamma ideal de 160 keV y puede detectarse y visualizarse fácilmente utilizando detectores de rayos gamma convencionales y, por lo tanto, permite monitorizar la biodistribución *in vivo* del isótopo.

Srivastava et al. (Patentes de los Estados Unidos 4,533,541 y 5,853,695) enseñan quelatos de Sn(IV)-117m de metilendifosfonato (MDP), pirofosfato (PYP), fosfato de etilideno-hidroxidisodio (EHDP) y ácido dietilentiainopentaacético (DTPA) como capaces de localizarse en el sistema esquelético después de la inyección o infusión intravenosa.

Srivastava et al. (Patentes de Estados Unidos 6,231,832 y 6,503,477) enseñan quelatos de Sn(IV)-117m de polihidroxicarboxilatos, tales como oxalatos, tartratos, citratos, malonatos, gluconatos y glucoheptonatos como capaces de localizarse en el sistema esquelético después de la inyección o infusión intravenosa.

Srivastava et al. (Patente de los Estados Unidos 6,004,532) enseñan el uso del quelato de Sn(IV)-117m de DTPA para la paliación del dolor óseo asociado con el cáncer y para el tratamiento de tumores óseos después de la inyección o infusión intravenosa.

Atkins, et al., J. Nucl. Med. 36, 725-729 (1995), y Krishnamurthy, et al., J. Nucl. Med. 38, 230-237 (1997), informan cada uno sobre estudios en fase (II) usando el quelato de DTPA Sn(IV)-117m para la paliación del dolor después de la inyección intravenosa de las formulaciones de DTPA de Sn(IV)-117m.

Srivastava et al., Clin. Cancer Res. 4, 61-68 (1998), informan sobre el uso de Sn(IV)-117m DTPA en un estudio clínico de fase I/II para el tratamiento del dolor óseo metastásico.

Claramente, todavía existe la necesidad de una terapia más efectiva para tratar el dolor óseo y el cáncer de hueso.

Braquiterapia

En contraste con la radioterapia de haz externo, en donde un haz externo de radiación se dirige al área de tratamiento, la braquiterapia es una forma de radioterapia en la que se coloca una fuente radiactiva dentro de o cerca del área que requiere tratamiento. La braquiterapia convencional a veces se denomina radioterapia de fuente sellada o endocurioterapia y se usa comúnmente para tratar el cáncer de próstata y los cánceres de cabeza y cuello localizados. Los tumores superficiales se pueden tratar colocando fuentes cerca de la piel. La braquiterapia intersticial es en donde se inserta la fuente radiactiva en el tejido. La braquiterapia intracavitaria consiste en colocar la fuente en una cavidad corporal preexistente. La braquiterapia intravascular coloca un catéter con la fuente dentro de vasos sanguíneos.

En la mayoría de estos casos, el material radiactivo se sella o se encapsula en una Cadáver de metal. Debido a esta Cadáver, la mayoría de las fuentes radiactivas son radiación electromagnética (es decir, rayos X y fotones gamma) que emiten radionucleidos de manera que la radiación puede penetrar en el cadáver exterior y administrar una dosis de radiación al tejido circundante. La administración del radioisótopo sin esta encapsulación puede dar como resultado la migración del radioisótopo a otras áreas del cuerpo, lo que puede crear efectos secundarios en el paciente. Los radionucleidos emisores de partículas como los emisores beta (β) y alfa (α) rara vez se utilizan en este método porque una porción significativa de la dosis no penetraría en dicha Cadáver de metal. Sin embargo, en muchos casos los fotones gamma penetran más allá del área de tratamiento deseada, lo que produce efectos secundarios significativos. Por lo tanto, se necesita un método más específico para administrar radiación.

La próstata es una glándula del sistema reproductivo masculino ubicada justo debajo de la vejiga urinaria y frente al recto. Tiene aproximadamente el tamaño de una nuez y rodea la uretra. En 2007, la American Cancer Society estimó 218890 casos nuevos y 27050 muertes por cáncer de próstata en los Estados Unidos. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia externa y braquiterapia. En muchos casos, la braquiterapia es la elección preferida debido a la menor cantidad de traumas en los tejidos circundantes. Sin embargo, dado que los radioisótopos seleccionados para esta aplicación son emisores de rayos gamma (γ), persiste el problema de administrar una dosis de radiación no deseada al tejido circundante.

Las fuentes radiactivas usadas para la braquiterapia convencional están selladas, por ejemplo, en "semillas", cables, o encapsuladas en una Cadáver metálica y se denominan fuente radiactiva sellada. Por el contrario, una fuente radiactiva no sellada es una que no está sellada, por ejemplo, en semillas, cables o encapsulada en una Cadáver de metal. La braquiterapia de próstata permanente implica implantar entre 60 y 120 semillas radiactivas del tamaño de un grano de arroz en la próstata. Un tipo de semilla radiactiva se basa en I-125 que tiene una vida media de 59.4 días

y emite múltiples rayos X alrededor de 30 keV. Recientemente se ha propuesto una alternativa de vida media más corta con Cs-131 que tiene una vida media de 9.7 días y emite rayos X de aproximadamente 30 keV. Alternativamente, se usa Pd-103 que tiene una vida media de 17 días y emite rayos X de aproximadamente 20 keV. Otra opción es Ir-192 que tiene una vida media de 73.8 días y emisiones gamma a 468 keV. El Ir-192 puede usarse para administrar diferentes dosis a diferentes partes de la próstata. Todos estos isótopos emiten radiación electromagnética que penetra más allá de la próstata y llega al tejido normal causando problemas como impotencia, problemas urinarios y problemas intestinales. Aunque en la mayoría de los casos las semillas permanecen en su lugar, la migración de semillas ocurre en una porción de los pacientes, generalmente a la uretra o vejiga.

En algunos casos, la braquiterapia se usa para destruir las células cancerosas que quedan después de un procedimiento quirúrgico. Por ejemplo, los pacientes con cáncer de mama pueden ser tratados con una tecnología con el nombre de MammoSite® Radiation Therapy System (marca registrada de Hologic, Inc.). Esto implica un catéter con balón que se inserta en el área del seno en donde se extirpó un tumor. El balón se expande y la radiación se administra a través de un pequeño cordón adherido a un cable. De forma similar, el espacio que rodea un tumor cerebral reseca se puede tratar utilizando un catéter de balón inflado con una solución radiactiva de I-125. Esta tecnología se llama GlioSite® Radiation Therapy System (por ejemplo, marca registrada de Cytoc Corp, Patente de los Estados Unidos 6,315,979). En estos casos, el globo evita que la radioactividad se vuelva sistémica. De nuevo, los radioisótopos usados son aquellos que emiten radiación electromagnética penetrante (es decir, rayos X o rayos gamma).

Los radioisótopos que emiten beta se están utilizando en lo que podría clasificarse como braquiterapia. Por ejemplo, el cáncer de hígado ha sido tratado con una forma de braquiterapia. Esta tecnología llamada Terapia de Radiación Interna Selectiva (SIRT) libera partículas radioactivas a un tumor a través del suministro de sangre. Las partículas radiactivas se colocan a través de un catéter en la arteria hepática, la vena porta o una rama de cualquiera de estos vasos. El catéter se guía a la rama del vaso sanguíneo que alimenta el tumor, y luego se infunden las microesferas. Las microesferas radiactivas quedan atrapadas en los lechos capilares del tumor y los tejidos circundantes, método que resulta en una dosis de radiación más específica para el tumor. Actualmente hay dos productos que tienen este enfoque, ambas microesferas marcadas con Y-90, TheraSphere® (marca registrada de MDS Nordion, Inc.) y SIR-Spheres® (marca comercial de SIRTex® Medical). Las TheraSpheres son microesferas de vidrio que tienen un diámetro de 25 ± 10 μm por lo que son atrapadas principalmente dentro de las arteriolas terminales del tumor, que se estima que tienen un diámetro de 8-10 μm . Las SIR-Spheres son microesferas a base de resina que tienen aproximadamente 32 μm de diámetro. Una preocupación con estos dos productos es que una parte de las microesferas radiactivas puede migrar a otros tejidos, como los pulmones, y causar efectos secundarios no deseados.

El Ho-166 unido a quitosano también se ha propuesto para tratar células cancerosas. Así, J. Nucl. Med. 39(12), 2161-6 (1998 Dic) describe un método para tratar el cáncer de hígado administrando este compuesto a través de la arteria hepática. Sin embargo, la "derivación" de la radioactividad al pulmón ha vuelto a ser un problema. Además, es una técnica engorrosa el determinar el suministro de sangre al tumor y administrar las partículas en los vasos sanguíneos seleccionados.

Kyker et al., Federation Proc. 13, 245-246 (1954), Lewin, et al., J. Nat. Cáncer Inst. 15, 131-143 (1954), y Andrews et al., International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy, 10, 122 (1956), describen intentos de tratar el cáncer formando coloides radiactivos *in situ* en el cuerpo, pero con éxito limitado.

40 Hipertermia

La hipertermia es un procedimiento en el que se eleva la temperatura de una parte específica del cuerpo para destruir las células cancerosas. Usualmente se emplean temperaturas en el rango aproximado de 42-46°C. Se han usado partículas magnéticas de óxido de hierro para obtener dicho rango de temperatura por la acción de un campo magnético aplicado externamente. El beneficio que aportan las partículas magnéticas de óxido de hierro es que la etapa de calentamiento puede localizarse en el sitio del tumor. Se ha informado que el "potencial de calentamiento" de las partículas depende en gran medida del tamaño y la forma de las partículas, por lo que estos parámetros deben optimizarse. Se usa frecuentemente un tamaño de partícula en el rango de 10 a 50 nm. Eileen Gribouski y Rafael Jaimes (The Use of Iron-oxide Nanoparticles for Hyperthermia Cancer Treatment and Simultaneous MRI Monitoring - A major Qualifying Project Submitted to the Faculty Of Worcester Polytechnic Institute, 30 de abril de 2009) han indicado que un tratamiento tumoral eficaz implica "hipertermia por embolización magnética" en la que las partículas magnéticas de óxido de hierro se inyectan directamente en el sitio de tratamiento. Cuando las partículas se exponen a un campo magnético de CA, absorben energía y aumentan la temperatura en el área de las partículas magnéticas. Esta técnica es efectiva debido a su alta selectividad. Se ha informado que el proceso de hipertermia debe administrarse junto con otros tratamientos contra el cáncer [por ejemplo, Pedro Tartaj et al., " The Preparation of Magnetic Nanoparticles for Applications in Biomedicine ", J. Phys. D: Appl. Phys., 36, R182-R197 (2003)].

Artritis

La artritis reumatoide es una enfermedad prevalente caracterizada por inflamación crónica de la membrana sinovial que recubre la articulación afectada. También se clasifica como una enfermedad autoinmune. A menudo múltiples articulaciones están involucradas con la artritis reumatoide. Los métodos de tratamiento actuales para casos graves

de artritis reumatoide incluyen la eliminación de la membrana sinovial, por ejemplo, sinovectomía. La sinovectomía quirúrgica tiene muchas limitaciones, incluido el riesgo del procedimiento quirúrgico en sí mismo y el hecho de que un cirujano a menudo no puede extraer toda la membrana. El tejido enfermo que queda puede eventualmente regenerarse, causando los mismos síntomas que la cirugía pretendía aliviar.

- 5 La sinovectomía por radiación es la ablación inducida por radiación del tejido de la membrana sinovial enferma que se consigue inyectando un compuesto radiactivo en la membrana sinovial enferma. Los primeros intentos de realizar la sinovectomía por radiación se vieron obstaculizados por la inestabilidad de las composiciones radiactivas utilizadas y por la fuga de tales compuestos desde la membrana sinovial a los tejidos sanos circundantes. La inestabilidad de los complejos de radionúclidos lábiles dio como resultado la liberación del radionúclido del complejo coloidal y la retención del radionúclido en los tejidos blandos circundantes. Las fugas significativas del compuesto radiactivo del sitio de inyección expusieron los tejidos normales a niveles peligrosos de radiación. Debido a estas limitaciones, se buscaron nuevas composiciones radiomarcadas que tuvieran fugas mínimas.

- 15 Deutch et al. (WO9105570 A1) enseñan el uso de Re-188 o Re-186 unidos a microesferas de albúmina, coloides de azufre o perlas de vidrio; Simon et al. enseñan el uso de isótopos de tierras raras tales como Sm-153, Ho-166, Y-90 y Lu-177 adsorbidos en una partícula preparada previamente (Patente de los Estados Unidos 5,300,281); Day et al. (Patente de los Estados Unidos 4,889,707) describe el uso de un material de vidrio biodegradable que contiene un radioisótopo emisor de radiación beta; Brodack et al. (Patente de los Estados Unidos 5,320,824) enseñan partículas que están unidas a diversos radionucleidos, y también enseñan que pequeñas partículas coloidales de hidroxapatita pueden agregarse en partículas no coloidales y tienen utilidad para el tratamiento de la artritis; y Brodack, et al. (WO9701304 A1) enseñan el uso de partículas paramagnéticas que contienen radionucleidos terapéuticos.

- 20 Srivastava et al. (Patentes de los Estados Unidos 6,231,832 B1 y 6,503,477 B1) enseñan el uso de diferentes quelatos Sn(Sn⁴⁺)-117m para el tratamiento del dolor resultante de diversos trastornos óseos/articulares que incluyen artritis reumatoide y osteoartritis. Los agentes quelantes preferidos incluyen polihidroxycarboxilatos tales como oxalatos, tartratos, citratos, malonatos, gluconatos y glucoheptonatos.

- 25 Liberman et al. (Patente de los Estados Unidos 4,906,450) describe el uso del radionúclido Sn(II)-121 hidróxido en un vehículo de macroagregado de hidróxido férrico. A diferencia de Sn(IV)-117m, Sn-121 no posee fotones gamma y no se detecta fácilmente y se toma imágenes con los detectores gamma convencionales.

- 30 Las Patentes de los Estados Unidos 4,752,464; 4,849,209 y 3,906,450 describen composiciones que comprenden un coloide radiactivo en el que un radionúclido está atrapado dentro de una matriz de hidróxido de hierro. Los coloides radiactivos son útiles en los procedimientos de ablación por radiación, por ejemplo, la ablación de una membrana sinovial enferma en la artritis reumatoide. Sin embargo, el uso de coloides radiactivos puede dar como resultado una fuga significativa de radioactividad desde el sitio de inyección, por ejemplo, una membrana sinovial, y hacia los tejidos normales circundantes, exponiendo los tejidos normales a una cantidad indeseable de radiación. Para compensar la fuga, un metal radiactivo que tiene una vida media corta, como el disprosio-165 (Dy-165) con una vida media de 2.3 horas, se ha propuesto para uso como radionúclido terapéutico. Debido a su corta vida media, la mayoría de la radiactividad del Dy-165 se descompone antes de que se produzca una fuga significativa, lo que minimiza la dosis de radiación a los tejidos normales.

- 40 Sin embargo, el uso de metales radiactivos que tienen una corta vida media limita severamente la utilidad del procedimiento de aprobación terapéutica de dos maneras significativas. En primer lugar, las composiciones radiactivas preparadas con isótopos de vida media corta pierden una cantidad significativa de radioactividad debido a la descomposición durante el envío a lugares distantes. En segundo lugar, para lograr una dosis de una aplicación que contiene un metal radiactivo que tiene una vida media corta, se deben usar grandes cantidades de materiales radiactivos. Como resultado, el personal clínico debe manejar grandes cantidades de materiales radiactivos, que presentan problemas de seguridad por la exposición repetida a este personal.

- 45 La osteoartritis es el tipo más común de artritis y es causada por la descomposición del cartílago articular. La pérdida de cartílago y la posterior fricción ósea con el hueso es bastante dolorosa. La osteoartritis generalmente comienza en una sola articulación. El tratamiento de la osteoartritis se centra en el alivio del dolor. Generalmente se usan medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inyecciones de cortisona y ácido hialurónico, masajes y otros tratamientos, para tratar el dolor. La inflamación en la membrana sinovial puede ser un factor importante en las personas con osteoartritis. Dimitrios Chatzopoulos, et al. [Nuclear Medicine Communications, 30(6), 472-479 (2009)] informan que el uso de la sinovectomía Y-90 ejerce un efecto terapéutico para un número considerable de pacientes con osteoartritis, dolor de rodilla e infección sinovial y creen que la sinovectomía por radiación es una opción para tratar la osteoartritis.

- 55 Como es evidente de la discusión anterior, se necesita una mejor tecnología para eliminar células indeseables en diversas enfermedades. En el campo general de la braquiterapia y la artritis, se necesitan métodos más efectivos para administrar radioisótopos en tumores y sitios artríticos, para suministrar una dosis de radiación específica al área de tratamiento con poca o ninguna dosis a tejidos no diana. Claramente, tal tecnología mejorada es deseable para tratar estas diversas enfermedades en humanos y animales.

Resumen de la invención

Esta invención ofrece una composición farmacéuticamente aceptable, radiactiva, no sellada, representada por la Fórmula (I) a continuación.



5 en donde:

Q es un sustrato de un material diferente de la entidad $A_a-B_b-C_c$, en donde dicho sustrato tiene la entidad $A_a-B_b-C_c$ depositada o adherida al mismo; y es un sustrato inyectable o implantable que es farmacéuticamente aceptable o puede recubrirse para ser farmacéuticamente aceptable;

q es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

10 T es un hidróxido de hierro, óxido de hierro, hidróxido de gadolinio u óxido de gadolinio no radioactivo;

t es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

A es $J_v M_w^*(OH)_x(CO_3)_y(AN)_z \cdot nH_2O$, en donde:

J es un ion de metal lantánido capaz de formar compuestos de hidroxicarbonato;

v es mayor o igual que 0;

15 M^* es Sm-153, Ho-166, Y-90 o Lu-177 radiactivo o mezclas de los mismos, en el que habitualmente está presente su respectivo metal no radiactivo del tipo de tierras raras;

w, x e y son cada uno independientemente mayor que 0;

AN es una unidad estructural aniónica farmacéuticamente aceptable; y z y n son cada uno independientemente mayores o iguales a 0;

20 a es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

B es $M_w^*(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O$, en donde:

M^* es Sm-153, Ho-166, Y-90 o Lu-177 radiactivo o mezclas de los mismos, en el que habitualmente está presente su respectivo metal no radiactivo del tipo de tierras raras;

w, x e y son cada uno independientemente mayor que 0; y n es mayor o igual que 0;

25 b es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

C es $Sn(L)_u - \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p$, en donde:

Sn es estaño radioactivo (IV)-117m pero también contiene isótopos de estaño no radioactivos;

L es óxido, hidróxido u oxihidróxido hidratado tal que $Sn(L)_u$ es óxido estánnico hidratado, hidróxido estánnico u oxihidróxido estánnico, o mezclas de los mismos;

30 u es mayor que 0;

M es un metal del tipo de tierras raras, o una mezcla de los mismos, en donde M puede incluir además un metal radiactivo del tipo de tierras raras seleccionado del grupo que consiste en Y-90, Sm-153, Ho-166 o Lu-177, o mezclas de los mismos;

w, x e y son cada uno independientemente mayor que 0;

35 n es mayor o igual que 0; y

p es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

c es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

40 R es un recubrimiento que comprende una sustancia de una composición diferente de la entidad $A_a-B_b-C_c$, que cubre $A_a-B_b-C_c$, y si q es 1, también cubre el sustrato Q, y la composición recubierta resultante es farmacéuticamente aceptable para inyección; y

r es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

con la condición de que uno y solo uno de a, b y c sean iguales a 1, siendo los otros iguales a 0 (es decir, uno y solo uno de A, B o C está presente); si q o t es igual a 1, entonces el otro es igual a 0 (es decir, solo uno de Q o T puede estar opcionalmente presente); cada uno de u, v, w, x, y y z son de un valor numérico, incluidos los valores fraccionarios, de modo que se alcanza la neutralidad eléctrica; y n es mayor o igual que 0 para proporcionar agua de hidratación opcional.

Las composiciones formuladas farmacéuticamente aceptables de Fórmula (I) pueden ser coloides, suspensiones o suspensiones, que normalmente se formulan como líquidos farmacéuticamente aceptables, tales como en agua o solución salina, para inyección en un animal o ser humano que necesite tal tratamiento. Dichas formulaciones también pueden presentar uno o más vehículos, excipientes, diluyentes, adyuvantes de suspensión, conservantes, modificadores del crecimiento de cristales o reguladores farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, si la composición tiene Q presente (por ejemplo, una cánula endoluminal), puede ser útil para la implantación.

Esta invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables, no selladas, radiactivas como se define por la Fórmula (I), y su uso en métodos terapéuticos para diversas enfermedades. La composición radioactiva formulada de Fórmula (I) puede administrar dosis de radiación relativamente grandes desde una fuente radioactiva no sellada al sitio de células enfermas, como una masa de tejido indeseable, incluidas infecciones y tumores cancerosos en tejidos blandos y huesos, y artritis, con el propósito de extirpar dicho tejido indeseable. Además, esta invención minimiza la cantidad de dosis de radiación a tejidos no diana con el fin de minimizar los efectos secundarios.

Descripción detallada de la invención

Se entiende que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende ser limitante. Tal como se usa en esta especificación, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Los siguientes términos en el Glosario, como se usan en esta solicitud, se deben definir como se establece a continuación, y para estos términos, el singular incluye el plural.

Se presentan diversos encabezados para ayudar al lector, pero no son la ubicación exclusiva de todos los aspectos de ese asunto al que se hace referencia y no deben interpretarse como limitantes de la ubicación de tal discusión.

Glosario

Recubrimiento significa una capa de una sustancia que cubre a otra

CT significa tomografía computarizada, generalmente tomografía computarizada de rayos X.

hr significa horas

Entidad hidroxicarbonato significa $M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O$ como se define en la Fórmula (IV) y Fórmula (V)

Intracavitario significa dentro de una cavidad corporal preexistente como seno o peritoneal

mCi significa milliCuries

μ Ci significa microCuries

μ L significa microlitros

min significa minutos

MRI significa imágenes de resonancia magnética

MURR significa Reactor de Investigación de la Universidad de Missouri

No intracavitario significa que no se encuentra en una cavidad corporal preexistente como seno o peritoneal

No sellado significa una fuente que no está encapsulada, por ejemplo, en "semillas" o cables, o en una Cadáver de metal

PET significa tomografía por emisión de positrones

Metales de tierras raras significa Sm, Ho, Lu e Y

Hidroxicarbonato radiactivo significa la entidad $J_v M_w^*(OH)_x(CO_3)_y(AN)_z \cdot nH_2O$ tal como se define por A en la Fórmula (I) y en la Fórmula (II)

La entidad de Sn radioactiva significa $Sn(L)_u - \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p$ como se define por C en la Fórmula (I), Fórmula (IV) y Fórmula (V), y Sn significa estaño radiactivo (IV)-117m que también contiene isótopos de Sn no radioactivos

seg significa segundos

Sustrato significa una superficie sobre la cual se deposita o adhiere un material diferente

Composición

5 Esta invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable, radiactiva, no sellada, representada por la Fórmula (I) a continuación.



en donde:

10 Q es un sustrato de un material diferente frente a la entidad $A_a-B_b-C_c$, en el que dicho sustrato tiene la entidad $A_a-B_b-C_c$ depositada o adherida al mismo; y es un sustrato inyectable o implantable que es farmacéuticamente aceptable o puede recubrirse para que sea farmacéuticamente aceptable, los ejemplos de Q incluyen, pero no están limitados a alúmina, sílice, titanato de bario, óxidos e hidróxidos de metal (como óxido de hierro, hidróxido de hierro, dióxido de titanio, hidróxido de gadolinio y óxido de itrio), látex de poliestireno, hidroxiapatita [por ej. $Ca_5(PO_4)_3OH$], y partículas magnéticas que incluyen magnetita (Fe_3O_4), maghemita (gamma Fe_2O_3) y hematita (alfa Fe_2O_3), copolímeros de poliestireno-polimetacrilato, partículas de poli(ácido láctico), copolímeros de DL-lactida/glicolida, cánulas intraluminales, derivaciones y diversos derivados de las partículas que contienen modificaciones en superficie tales como -COOH, alquil-OH, acrilato, SiO_2 y polietilenglicol (PEG);

T es hierro y/o hidróxido y/u óxido de gadolinio no radioactivo;

A es $J_v M^*_w(OH)_x(CO_3)_y(AN)_z \cdot nH_2O$

B es $M^*_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O$

20 C es $Sn(L)_u - \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p$

R es un recubrimiento que comprende una sustancia de una composición diferente a $A_a-B_b-C_c$ que cubre $A_a-B_b-C_c$, y si q es 1, también cubre el sustrato Q, y la composición recubierta resultante es farmacéuticamente aceptable para inyección, ejemplos de tales recubrimientos incluyen, pero sin limitación, copolímeros de poli(ácido láctico) y DL-láctido/glicólido, polietilenglicol (PEG), hidroxiapatita y diversos polímeros y derivados orgánicos o inorgánicos;

25 J es un ion de metal lantánido capaz de formar compuestos de hidroxicarbonato, tales como gadolinio, europio y erbio fluorescentes;

M^* es Sm-153, Ho-166, Y-90 o Lu-177 radiactivo o mezclas de los mismos, en el que habitualmente está presente su respectivo metal no radiactivo del tipo de tierras raras;

30 M es un metal del tipo de tierras raras, o una mezcla de los mismos, en donde M puede incluir además un metal radiactivo del tipo de tierras raras seleccionado del grupo que consiste en Y-90, Sm-153, Ho-166 o Lu-177, o mezclas de los mismos;

AN es una unidad estructural aniónica farmacéuticamente aceptable, con ejemplos que incluyen, pero sin limitación, nitrato, cloruro, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, fluoruro, sulfato y oxalato;

Sn es estaño radioactivo (IV)-117m pero también contiene isótopos de Sn no radioactivos;

35 L es óxido, hidróxido u oxihidróxido hidratado de tal manera que $Sn(L)_u$ es óxido estánnico, hidróxido estánnico u oxihidróxido estánnico hidratado, o mezclas de los mismos;

q, t, a, b, c, r y p son iguales a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

w, x, y y u son mayores que 0;

40 v, z y n son mayores que o iguales a 0;

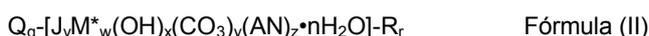
con la condición de que uno y solo uno de a, b y c sean iguales a 1, siendo los otros iguales a 0 (es decir, uno y solo uno de A, B o C debe estar presente); si q o t es igual a 1, entonces el otro es igual a 0 (es decir, solo uno de Q o T puede estar presente opcionalmente); cada uno de u, v, w, x, y y z son de un valor numérico, incluidos los valores fraccionarios, de modo que se alcanza la neutralidad eléctrica; y n es mayor o igual que 0 para proporcionar agua de hidratación opcional.

45 Esta invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables, no selladas, radiactivas como se define por la Fórmula (I), y métodos terapéuticos, para diversas enfermedades, que pueden administrar dosis de radiación relativamente grandes desde una fuente radioactiva no sellada al sitio de células enfermas, tales como una masa de

tejido indeseada, que incluye infecciones y tumores cancerosos tanto en tejido blando como en hueso, y artritis con el fin de eliminar dicho tejido indeseable. Además, esta invención minimiza la cantidad de dosis de radiación a tejidos no diana con el fin de minimizar los efectos secundarios. Estas propiedades proporcionan ventajas sobre la técnica discutida.

5 Un aspecto de esta invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable no radiactiva, que comprende una composición de hidroxicarbonato de metal en la que el metal radiactivo en el compuesto de hidroxicarbonato es itrio-90, samario-153, holmio-166 o lutecio-177, o mezclas de los mismos, en la que habitualmente está presente el hidroxicarbonato de metal no radioactivo respectivo, y derivados y/o modificaciones de los mismos como se define por la Fórmula (II) a continuación.

10 Más específicamente, esta invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable de Fórmula (I) en la que a es igual a 1 y t, b y c son iguales a 0 (es decir, Q_q-A-R_r) que está representada por la Fórmula (II) a continuación.

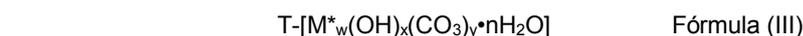


en donde:

Q, J, M*, AN, R, q, v, w, x, y, z y n son como se definen en la Fórmula (I)

15 Otro aspecto de esta invención proporciona composiciones en agregación farmacéuticamente aceptables, coprecipitadas, no selladas, que comprenden una composición de hidroxicarbonato de metal radioactivo como se define por la Fórmula (III) a continuación.

Más específicamente, esta invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable de Fórmula (I) en la que t y b son ambos iguales a 1; y q, a, c y r son todos iguales a 0 (es decir, T-B) que se representa mediante la fórmula (III) a continuación.



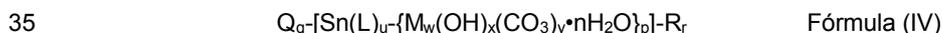
en donde:

T, M*, w, x, y, y n son como se define en la Fórmula (I).

25 Otro aspecto de esta invención proporciona composiciones no selladas, radiactivas, farmacéuticamente aceptables, que comprenden Sn(IV)-117m como se define por la Fórmula (IV) y Fórmula (V) a continuación, y un método terapéutico para tratar diversas enfermedades, en donde el presente método puede administrar dosis de radiación relativamente grandes a partir de tales composiciones a sitios artríticos con el fin de tratar dichos sitios artríticos y/o aliviar el dolor. Además, esta invención minimiza la cantidad de dosis de radiación a tejidos no diana con el fin de minimizar los efectos secundarios.

30 Otro aspecto de esta invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable no radiactiva, que comprende una composición radioactiva de Sn(IV)-117m como se define por la Fórmula (IV) a continuación.

Más específicamente, esta invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable de Fórmula (I) en la que c es igual a 1; y t, a y b son cada uno iguales a 0 (es decir, Q_q-C-R_r) que está representado por la Fórmula (IV) a continuación.

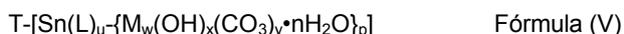


en donde:

Q, Sn, L, M, R, q, u, w, x, y, n, p y r son como se han definido en la Fórmula (I).

40 Otro aspecto de esta invención proporciona composiciones en agregación farmacéuticamente aceptables, coprecipitadas, no selladas, que comprenden una composición radioactiva de Sn(IV)-117m como se define por la Fórmula (V) a continuación.

Más específicamente, esta invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable de Fórmula (I) en la que t y c son ambos iguales a 1; y q, a, b y r son todos iguales a 0 (es decir, T-C) que se representa mediante la fórmula (V) a continuación.



45 en donde:

T, Sn, L, M, u, w, x, y, n y p se definen como en la Fórmula (I).

Las composiciones acuosas de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V) son coloides, suspensiones o pastas, que normalmente se formulan como líquidos farmacéuticamente aceptables, tales como en

agua o solución salina, para inyección que también puede tener presente uno o más vehículos, excipientes, diluyentes, auxiliares de suspensión, conservantes, modificadores del crecimiento de cristales o reguladores farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, si la composición tiene Q presente (por ejemplo, una cánula endoluminal), puede ser útil para la implantación.

- 5 Un aspecto de esta invención se refiere a una composición y a un método para el tratamiento terapéutico de una masa de tejido indeseable no intracavitaria o artritis en un animal o ser humano que necesite dicho tratamiento. Más específicamente, esta invención proporciona composiciones de Fórmula (II) y Fórmula (III) que comprenden hidroxicarbonato de itrio-90 y/o hidroxicarbonato de samario-153 y/o partículas de hidroxicarbonato de holmio-166 hidroxicarbonato y/o lutecio-177, en donde normalmente también están presentes el hidroxicarbonato de itrio respectivo y/o hidroxicarbonato de samario y/o hidroxicarbonato de holmio y/o hidroxicarbonato de lutecio no radioactivo. Las combinaciones preferidas son: hidroxicarbonato de itrio no radioactivo presente con hidroxicarbonato de itrio-90 radioactivo; hidroxicarbonato de samario no radioactivo presente con hidroxicarbonato samario radioactivo-153; hidroxicarbonato de holmio no radioactivo presente con hidroxicarbonato de holmio-166 radioactivo; hidroxicarbonato de lutecio no radioactivo presente con lutecio-177 hidroxicarbonato radioactivo; y ciertas modificaciones y derivados de los mismos, en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable.

Un método de esta invención usa una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones de Fórmula (II) y Fórmula (III), administradas en una o más ubicaciones en o cerca de una masa de tejido indeseable no intracavitaria (por ejemplo, cáncer) en un animal o humano que necesita tal tratamiento. Otro método de esta invención usa una cantidad terapéuticamente eficaz de estos hidroxicarbonatos, administrados en una o más ubicaciones en o cerca de la cavidad sinovial para tratar la artritis. En cualquier método, el tratamiento es tal que una porción principal de la dosis permanece en el sitio de la inyección (definida como mayor que aproximadamente el 90% de la dosis restante en el sitio después de dos vidas medias de los radioisótopos, más preferiblemente mayor de aproximadamente 95% de la dosis restante en el sitio después de 2 vidas medias de los isótopos radiactivos, y lo más preferiblemente más de aproximadamente 98% de la dosis restante en el sitio después de 2 vidas medias de los radioisótopos) según lo determinan los datos de biolocalización obtenidos por disección de un animal (por ejemplo, ratones BALB/c o ratas Sprague Dawley); en donde los valores se corrigen por la desintegración radiactiva. También es importante reconocer que la deposición de radioactividad en órganos y tejidos no diana puede afectar la seguridad y eficacia del tratamiento. Idealmente, en ratones, queda menos de aproximadamente 1% en el cadáver (incluido el fémur contralateral) y menos de aproximadamente 0.2% en el hígado más los riñones y, en ratas, menos de aproximadamente 1% en la estructura esquelética y menos de aproximadamente 0.2% en el hígado más los riñones. En el caso de los ratones (se usa la inyección en el músculo gastrocnemio de la pata trasera derecha como modelo para tumores no intracavitarios), todos los tejidos, incluido el cadáver entero, y el lecho se recogieron de manera que sí contabilizara el 100% de la radioactividad. En el caso de las ratas (las inyecciones se encontraban directamente en la cavidad sinovial), el tamaño del animal impedía contar el cadáver completo. Por lo tanto, se recogieron muestras de sangre, músculo y hueso (fémur contralateral) y se calcularon las masas totales de esos tejidos. Las masas de tejido se calcularon en base al peso corporal de la rata utilizando ecuaciones ajustadas a los datos en la literatura [Henry H. Donaldson, *The Rat: Reference Tables and Data for the Albino Rat and the Norway Rat*, (1915)].

La administración de una dosis terapéuticamente efectiva se logra mediante la administración directa de una composición al sitio deseado. La radioactividad administrada al sitio permanece en el sitio de administración durante un tiempo suficiente para administrar una dosis de radiación terapéutica a esa área. En comparación con las metodologías de administración sistémica, la cantidad total de radioactividad administrada es muy pequeña y la cantidad de radioisótopos que se filtra fuera del área de tratamiento es mínima; por lo tanto, se realiza poca o ninguna dosis de radiación a los tejidos normales.

La administración de la composición de radioisótopos puede ser a través de una microjeringa u otro dispositivo capaz de suministrar pequeños volúmenes de fluido tal como una bomba pequeña. En una realización de la invención para tratar tumores óseos, se usa una broca en miniatura para crear uno o más orificios en un hueso mediante los cuales se puede insertar un catéter a través de los agujeros y se usa un dispositivo capaz de suministrar pequeños volúmenes de fluido para administrar la dosis. En otras realizaciones, se puede usar una microjeringa para la administración de la dosis.

Los radioisótopos de esta invención incluyen isótopos emisores de partículas que pueden depositar cantidades terapéuticas de radiación ionizante en el sitio de la masa de tejido no deseada.

Otro aspecto de esta invención proporciona una composición no sellada, radiactiva, farmacéuticamente aceptable, que comprende una composición de Sn(IV)-117m como se define por la Fórmula (IV) y Fórmula (V), y un método terapéutico para tratar diversas enfermedades, en donde el presente método puede administrar dosis de radiación relativamente grandes a partir de tales composiciones a sitios artríticos con el fin de tratar dichos sitios artríticos y/o aliviar el dolor. El tratamiento del mamífero o humano se logra usando una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones de Fórmula (IV) y Fórmula (V), en donde las composiciones se administran en o cerca de la cavidad sinovial. Además, esta invención minimiza la cantidad de dosis de radiación a tejidos no diana con el fin de minimizar los efectos secundarios.

Más específicamente, esta invención comprende composiciones farmacéuticamente aceptables, no selladas, Sn(IV)-117m radioactivas de fórmula (IV) y las composiciones en agregación de fórmula (V):

Un método de esta invención usa una cantidad terapéuticamente eficaz de estas composiciones de Sn(IV)-117m de Fórmula (IV) y Fórmula (V), administradas en una o más ubicaciones dentro o cerca de la cavidad sinovial para tratar la artritis y/o aliviar dolor. El tratamiento es tal que una porción importante de la dosis permanece en el sitio de la inyección (como se definió anteriormente). La administración de una dosis terapéuticamente efectiva se lleva a cabo mediante la administración directa de las composiciones de Fórmula (IV) y Fórmula (V) al sitio de la artritis. La radioactividad administrada permanece en el sitio de administración durante un tiempo suficiente para administrar una dosis de radiación terapéutica a esa área. En comparación con los enfoques de administración sistémica, la cantidad total de radioactividad administrada es muy pequeña y la cantidad de radioisótopos que se filtra fuera del área de tratamiento es mínima; por lo tanto, se realiza poca o ninguna dosis de radiación a los tejidos normales.

Método de administración

Específicamente, esta invención implica el suministro de una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones de radioisótopos formuladas no selladas, farmacéuticamente aceptables, de Fórmula (II) y Fórmula (III) directamente a las células enfermas, sin administración sistémica, tal como a la cavidad sinovial o a una masa de tejido no deseada, que incluye infecciones (por ejemplo, osteomielitis) y tumores cancerosos, especialmente tumores cancerosos inoperables, tanto en tejido blando como en hueso; tales como tumores cancerosos en hueso, próstata, hígado, pulmón, cerebro, músculo, mama, cuello uterino y piel. Las composiciones de Fórmula (IV) y Fórmula (V) se administran específicamente en la cavidad sinovial debido a las propiedades radioquímicas ideales de Sn-117m, que incluyen la capacidad de obtener imágenes *in vivo*.

Los tumores cancerosos tratados en esta invención se considera que se producen en áreas corporales no intracavitarias ya que esta administración directa a la masa de tejido no deseada está directamente en o muy cerca de dicha masa de tejido y no está en ninguna cavidad. Por el contrario, el tratamiento del sinovio es por inyección directa en la cavidad sinovial con composiciones de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V). La cantidad de radioactividad administrada al animal, incluidos los seres humanos, de estas composiciones se dirige efectivamente al sitio deseado y la administración se realiza en donde solo se trata el sitio previsto; no se realiza por medios que involucran otras áreas del cuerpo, por ejemplo, ninguna administración sistémica (tal como administración I.V.). Se evita la exposición del tejido normal no diana porque solo se administra una cantidad muy pequeña de radioisótopo y la mayoría de la mezcla de radioisótopos se inmoviliza en el sitio de administración. Por lo tanto, la mayor parte de la desintegración radioactiva del isótopo se produce en el sitio de la inyección con solo pequeñas cantidades de radioactividad que se filtran fuera del sitio de inyección antes de que una cantidad significativa de radioisótopo se descomponga. Esto da como resultado una alta dosis de radiación en el área diana y dosis extremadamente pequeñas a tejidos no diana. La composición se puede usar para tratar una variedad de condiciones de las células enfermas donde se desea la ablación, particularmente artritis, tumores cancerosos y otras masas de tejido indeseadas.

Los radioisótopos usados en la Fórmula (II) y la Fórmula (III) de esta invención son emisores de partículas, preferiblemente emisores beta (β). Los radioisótopos preferidos son iones de metales de tierras raras e itrio incluyendo Sm, Ho, Lu e Y. Sm, Ho, Lu e Y se han mencionado en la literatura como "metales del tipo de tierras raras" (por ejemplo, Patente de los Estados Unidos 3,436,335). Los isótopos radiactivos preferidos incluyen: Sm-153, Ho-166, Y-90 y Lu-177 porque son isótopos con una vida media relativamente corta de menos de aproximadamente 7 días que también emiten partículas beta energéticas: tales criterios incluyen Y-90 (vida media = 64 horas), Ho-166 (vida media = 26.8 horas), Sm-153 (vida media = 46.7 horas) y Lu-177 (vida media = 6.7 días). Los expertos en esta área entienden que a menudo los radioisótopos contienen sus isótopos portadores no radioactivos como una mezcla. Las composiciones de Fórmula (IV) y Fórmula (V) que contienen Sn-117m (vida media = 14 días) están limitadas para su uso en el tratamiento de sitios artríticos.

Proceso y Derivados

Los hidroxicarbonatos de metales no radioactivos tales como los metales del tipo de las Tierras Raras se han preparado mediante diferentes técnicas que se han informado en la bibliografía. Por ejemplo, E. Zych, et al., J. Alloys and Compounds, 341, 385 (2002) prepararon hidroxicarbonato de lutecio tratando nitrato de lutecio con bicarbonato de amonio y solución de amoníaco; mientras que Tareen et al., J. Cryst. Growth, 50, 527 (1980) han usado ácido oxálico como fuente de CO₂ en un procedimiento para producir hidroxicarbonatos de La, Nd, Sm, Eu y Gd. Un proceso particularmente efectivo (precipitación homogénea usando urea) divulgado por Egon Matijevic (Patente de los Estados Unidos 5,015,452); Daniel Sordelet and Mufit Akinic, J. of Colloid and Interface Sci., 122(1), 47-59, (1988); and Xianpeng Qin, Materials Research Bulletin, 46, 170-174 (2011), describen todos un procedimiento para la síntesis de partículas de hidroxicarbonato uniformes de metales del tipo de tierras raras. Por ejemplo, Matijevic (Patente de los Estados Unidos 5,015,452) preparó partículas de hidroxicarbonato de gadolinio (Gd), terbio (Tb), europio (Eu) y samario (Sm) y midió los espectros de emisión de fluorescencia de los compuestos.

Las partículas de óxido de hierro recubiertas con una cubierta de óxido de itrio no radioactivo dopado con una pequeña cantidad de europio han sido preparadas por Zhi Ya Ma et al., J. Mater. Chem., 19, 4695- 4700 (2009). Y.S. Ahn and M.H. Han, "Synthesis of Itrium Iron Garnet Precursor Particles by Homogeneous Precipitation", J. of Materials Sci., 31

4233-4240 (1996), han informado el uso del método de precipitación homogénea en el que una solución de nitrato de hierro, nitrato de itrio y urea con un pH inicial de 2 se calentó y se hizo reaccionar a 90°C para producir un producto de hidroxicarbonato de itrio·Fe₂O₃ hidratado.

5 El procedimiento de precipitación homogénea usa sales de tierras raras e itrio y urea como reactivos en disolventes tales como agua o mezclas de alcohol/agua. El calentamiento de la mezcla acuosa mediante técnicas generalmente conocidas en la bibliografía da como resultado la descomposición de la urea para producir amoníaco y dióxido de carbono *in situ*. Alternativamente, la descomposición de la urea se puede lograr enzimáticamente usando ureasa a bajas temperaturas, como la temperatura ambiente, y está bien documentada en la literatura (Unuma et al., "Enzyme-mediated synthesis of ceramic materials", Journal of the Ceramic Society de Japón, 119(8), 623-630, 2011). Los aniones de hidróxido y carbonato que se producen formarán núcleos precipitantes con los cationes metálicos cuando están presentes por encima de un punto de sobresaturación inicial y los aniones son consumidos por el crecimiento de los núcleos. Esto da como resultado una separación de la nucleación y el crecimiento de las especies de hidroxicarbonato de metal y conduce a la formación de partículas uniformes. Las condiciones de reacción empleadas se pueden elegir ventajosamente para alterar la morfología y el tamaño de las partículas que se forman [por ejemplo submicron (Matijevic - Patente de los Estados Unidos 5,015,452) a micrón (M.J. Haron et al., "Preparation of Basic Yttrium Carbonate for Phosphate Removal", Water Environment Research, 69, 1047-51, julio/agosto de 1997)]. Aiken et al. [J. A.m. Ceram. Soc., 71(10) 845-53 (1988)] han utilizado el método de precipitación homogénea usando urea para preparar partículas monodispersas de hidroxicarbonato de itrio, así como un producto mixto de itrio/cerio.

20 En la mayoría de los casos, los hidroxicarbonatos de los metales no radioactivos que se forman son productos intermedios que se convierten en el óxido por calcinación a altas temperaturas. Por ejemplo, el calentamiento de hidroxicarbonato de itrio (carbonato de itrio básico) a una temperatura superior a 600°C da como resultado la formación de Y₂O₃, que es útil en una serie de aplicaciones electrónicas y cerámicas. El hidroxicarbonato de itrio también se ha preparado mediante el método de precipitación homogénea utilizando urea y se ha utilizado para eliminar fosfatos en sistemas acuosos (M.J. Haron et al., "Preparation of Basic Yttrium Carbonate for Phosphate Removal", Water Environment Research, 69, 1047-51, julio/agosto de 1997) y para la eliminación de arsenito y arseniato (Wasay, S.A. et al., "Removal of Arsenite and Arsenate Ions for Aqueous Solution by Basic Yttrium Carbonate", Water Res. (G.B.), 30(5), 1143-1148 (1996).

30 Las composiciones de Fórmula (II) y Fórmula (III) comprenden Y-90 radiactivo, Sm-153, Lu-177 u Ho-166 como sus compuestos de hidroxicarbonato, o mezclas de los mismos, en los que también puede estar presente su respectivo compuesto de hidroxicarbonato de itrio, samario, holmio o lutecio no radiactivo.

35 Las partículas radiactivas se pueden preparar mediante el procedimiento de precipitación homogénea usando la sal o sales metálicas apropiadas y la urea, en donde la morfología, el tamaño de partícula y la distribución de tamaños se controlan mediante las condiciones de reacción empleadas para optimizar el rendimiento *in vivo*. El uso de los respectivos Y, Sm, Lu u Ho no radiactivos con sus respectivos metales radiactivos durante el procedimiento de precipitación homogénea es especialmente preferido.

Se pueden usar combinaciones de estos metales radiactivos preferidos para preparar composiciones que son útiles para administrar una dosis de radiación a células enfermas. Por ejemplo, tanto Y-90 como Sm-153 se pueden usar en el proceso de precipitación homogéneo. Las partículas se usan para administrar la dosis de radiación a la cavidad sinovial o masa de tejido indeseable (por ejemplo, cáncer).

40 Una realización de la invención consiste en alterar las partículas de hidroxicarbonato radiactivo aplicando un recubrimiento de una sustancia de una composición diferente. De esta manera, se mantienen las propiedades importantes de las partículas radiactivas mientras que otras propiedades tales como la susceptibilidad disminuida a la lixiviación, la biocompatibilidad y la integridad física y química para aplicaciones *in vivo* se pueden optimizar basándose en la naturaleza del recubrimiento de superficie. Una representación de una partícula de hidroxicarbonato radiactivo recubierta de la invención se proporciona mediante la Fórmula (II) en la que R está presente (r es 1); Q, J, AN no están presentes (q, v y z son iguales a 0) y R, M*, w, x, y y n se definen como para la Fórmula (I).

Otra realización de la invención es depositar, en sustratos existentes que poseen propiedades deseables [es decir Q en la Fórmula (I)], las composiciones de hidroxicarbonato radiactivo divulgadas en este documento.

50 Los hidroxicarbonatos no radioactivos, tales como hidroxicarbonato de itrio, se han depositado en varios de tales sustratos y se han informado en la bibliografía. Por ejemplo, los sustratos en partículas incluyen polvo de alúmina (Kazuhiro Wataya, Patente de Estados Unidos 6,080,485); partículas de sílice [Herbert Giesche and Egon Matijevic, "Preparation, Characterization and Sinterability of Well-defined Silica/Yttria powders", J. Mater. Res., 9(2), 436 (1994)]; partículas de titanato de bario (Kazuhiro Wataya, Patente de los Estados Unidos 6,447,910); partículas de óxido de hierro [Bar Aiken and Egon Matijevic, "Preparation and Properties of Uniform Coated Inorganic Colloidal Particles IV. Yttrium Basic Carbonate and Yttrium Oxide on Hematite", Journal of Colloid and Interface Science, 126(2), 645-649 (1988)]; y partículas de poliestireno [Kawahashi, N., Matijevic, E., "Preparation and Properties of Uniform Colloid Particles V. Yttrium Basic Carbonate on Polystyrene Latex", J. Colloid Interface Sci., 138(2), 534-542 (1990).

Otra realización de la invención es el uso del proceso de precipitación homogénea que utiliza urea para depositar el hidroxicarbonato radiactivo sobre un sustrato para producir composiciones representadas por la fórmula (II). Las composiciones que comprenden las especies radiactivas son valiosas para administrar la dosis de radiación a la cavidad sinovial o masa de tejido indeseable. Al elegir el sustrato inicial, se puede optimizar el rendimiento seleccionando parámetros particulares tales como la morfología, biodegradabilidad, tamaño de partícula y distribución de tamaño de la composición final. Una de tales composiciones se puede representar mediante la fórmula (II) en la que Q está presente (es decir, q es 1); J, R y AN no están presentes (v, r y z son todos 0) y Q, M*, w, x, y y n se definen como para la Fórmula (I).

Las partículas adecuadas que pueden servir como Q están disponibles a partir de varias fuentes comerciales. Los ejemplos incluyen copolímeros de poliestireno-polimetacrilato, sílice y partículas de poli(ácido láctico) de tamaño nanométrico a micras que están disponibles en Micromod Partikeltechnologie GmbH, Friedrich-Barnewitz-St.4, 18119 Rostock-Warnemuende Alemania (www.micromod.de). También están disponibles a partir de Micromod derivados de partículas que contienen modificaciones en superficie tales como -COOH, alquil-OH, acrilato, SiO₂ y polietilenglicol (PEG). Por ejemplo, un polímero de poliestireno-polimetacrilato de un tamaño de partícula específico que ha sido modificado en superficie se puede usar como el Substrato Q.

Posteriormente, se puede aplicar un recubrimiento como se representa mediante la fórmula (II) en la que Q y R están ambos presentes (es decir, q y r son ambos 1); y v y z son iguales a 0; y Q, R, M*, w, x, y y n se definen como para la Fórmula (I).

Otra realización de esta invención se representa por la Fórmula (III) en donde el agregado coprecipitado contiene hierro y/o óxidos y/o hidróxidos de gadolinio y en donde M*, w, x, y y n son como se definen en la Fórmula (I).

La preparación de óxido estánnico hidratado no radiactivo, hidróxido estánnico y oxihidróxido estánnico y mezclas de los mismos se ha reportado en la literatura. Por ejemplo, Frank Austin Gooch y Claude Frederic Walker en su libro Outlines of Inorganic Chemistry (que se incorpora aquí como referencia para estas enseñanzas) han indicado que los hidróxidos α -estánnicos o los ácidos α -estánnicos se pueden preparar mediante la adición de ciertos reactivos a sales estánnicas. Por lo tanto, cuando se agrega hidróxido de sodio en la cantidad adecuada a una solución de cloruro estánnico, se forma un precipitado blanco que puede contener el hidróxido α -estánnico normal, Sn(OH)₄, pero que produce al analizarlo oxihidróxido α -estánnico, SnO(OH)₂, que también se conoce como ácido α -estánnico (H₂SnO₃). El ácido α -estánnico también se puede preparar como un precipitado añadiendo carbonato de sodio en la cantidad apropiada a una solución de cloruro estánnico y en donde se genera dióxido de carbono. Además, se pueden añadir carbonato cálcico, carbonato de bario y sulfato sódico al cloruro estánnico para dar un precipitado que, cuando se seca al aire, tiene la composición de oxihidróxido α -estánnico. Gooch y Walker también indican que el ácido α -estánnico puede convertirse en ácido β -estánnico.

El método de precipitación homogénea que usa urea y una sal estánnica se puede usar ventajosamente para producir los compuestos óxido estánnico, hidróxido estánnico y oxihidróxido estánnico hidratados discutidos anteriormente. Por ejemplo, Ki Chang Song y Yong Kang, *Materials Letters* 42, 283-289 (2000) prepararon partículas no radioactivas uniformes en un intervalo de tamaño de partícula estrecho calentando urea y SnCl₄ en una solución acuosa a 90°C durante 4 horas. A medida que la solución se calienta, la urea se hidroliza y produce amoníaco y dióxido de carbono. El aumento gradual y uniforme en el pH de la solución da como resultado la nucleación y el crecimiento de las partículas uniformes. Por el contrario, la preparación de los productos de Sn(IV) mediante la adición de amoníaco acuoso a una solución de SnCl₄ dio como resultado un proceso que dio muy poco control del tamaño y la forma de las partículas.

El óxido estánnico hidratado no radiactivo se ha recubierto con TiO₂ utilizando un proceso de precipitación homogéneo usando urea [Byung-Kwan Kim and Itaru Yasui, *Journal of Materials Science* 23, 637-642 (1988)].

Las composiciones de Fórmula (IV) y Fórmula (V) que comprenden partículas radiactivas de Sn(IV)-117m se pueden preparar mediante el procedimiento de precipitación homogéneo anterior. La(s) sal(es) metálica(s) apropiada(s) y urea, en disolventes tales como agua o mezclas de alcohol/agua, se calientan mediante técnicas generalmente conocidas en la bibliografía (incluido el calentamiento por microondas). La morfología, el tamaño de partícula y la distribución del tamaño se controlan mediante las condiciones de reacción empleadas, incluido el pH inicial de los reactivos, con el fin de optimizar el rendimiento del producto y el rendimiento *in vivo*. Las partículas se usan para administrar la dosis de radiación a sitios artríticos.

Las composiciones de Fórmula (III) y Fórmula (V) se pueden preparar mediante el proceso de precipitación homogéneo en el que la(s) sal(es) metálica(s) apropiada(s) y urea en un disolvente tal como agua se calientan mediante técnicas generalmente conocidas en la literatura. Las composiciones producidas son efectivas para administrar una dosis de radiación terapéutica a las células enfermas tales como la membrana sinovial o una masa de tejido indeseable. Además, las propiedades paramagnéticas de estas composiciones que contienen hierro o gadolinio son útiles para fines de diagnóstico.

Otra realización de esta invención es alterar las partículas de la entidad de Sn radioactiva aplicando una capa de una sustancia de una composición diferente. De esta manera, se mantienen las propiedades importantes de las partículas radiactivas mientras que otras propiedades tales como la susceptibilidad disminuida a la lixiviación, la

5 biocompatibilidad y la integridad física y química para aplicaciones *in vivo* se pueden optimizar basándose en la naturaleza del recubrimiento de superficie. Una representación de una partícula recubierta de la invención se proporciona mediante la fórmula (IV) en la que R está presente (r es igual a 1); Q no está presente (q es igual a 0). En general, estas composiciones de Fórmula (IV) son aquellas en las que r es igual a 1; q es igual a 0; y R, L, M, u, w, x, y, p y n se definen como para la Fórmula (IV). Por lo tanto, la entidad de Sn radioactiva está presente, una capa está presente, y la entidad de hidroxicarbonato está presente opcionalmente (p es igual a 1 o 0).

Otra realización de la invención es depositar en sustratos existentes que poseen propiedades deseables [es decir Q en la Fórmula (IV)] la entidad de Sn radioactiva revelada en el presente documento (q es igual a 1, p es igual a 1 o 0, r es igual a 0).

10 Otra realización de la invención es el uso del proceso de precipitación homogénea que utiliza urea para depositar la entidad de Sn radioactiva sobre un sustrato para producir composiciones representadas por la fórmula (IV). Las formulaciones que comprenden las especies radiactivas son valiosas para administrar la dosis de radiación a sitios artríticos. Al elegir el sustrato inicial, se puede optimizar el rendimiento seleccionando parámetros particulares, como la biodegradabilidad, la morfología, el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de la composición final. Las composiciones se pueden representar mediante la Fórmula (IV) en la que Q está presente (q es igual a 1); R no está presente (r es igual a 0) y p es igual a 1 o 0, y Q, L, M, u, w, x, y y n se definen como en la Fórmula (I).

Otra realización de esta invención se representa por la Fórmula (IV) en la que Q no está presente (q es igual a 0); R no está presente (r es igual a 0); y p es igual a 1 o 0; y Sn, L y u son como se define en la Fórmula (I). Las formulaciones que comprenden esta entidad de Sn radioactiva son útiles para administrar dosis de radiación a sitios artríticos.

20 Un aspecto adicional de la invención proporciona composiciones de agregado coprecipitado como se representa en la Fórmula (V). Una representación es en donde T es hierro y/o óxido y/o hidróxido de gadolinio; p es igual a 1 o 0; y Sn, L, M, u, w, w, y n son como se define en la Fórmula (I). Las formulaciones que comprenden esta entidad de Sn radioactiva son útiles para administrar dosis de radiación a sitios artríticos.

Formulaciones

25 Ciertas composiciones que comprenden las especies radiactivas de Fórmula (II) o Fórmula (IV) en donde Q está presente son valiosas para administrar la dosis de radiación a la cavidad sinovial [Fórmula (II) o Fórmula (IV)] o masa de tejido indeseable [Fórmula (II)] porque cuando se requieren ciertas propiedades (por ejemplo, biodegradabilidad, magnético o de un tamaño particular), es ventajoso tener un sustrato seleccionado que posea las propiedades deseables.

30 Una realización adicional de la invención incluye el uso de partículas de óxido de hierro que son magnéticas como el sustrato (Q). Las partículas de óxido de hierro magnético preferidas incluyen magnetita (Fe_3O_4), o su forma oxidada de maghemita (gamma Fe_2O_3) y hematita (alfa Fe_2O_3) siendo maghemita y magnetita muchas veces las más preferidas. Cuando se utilizan partículas de óxido de hierro para aplicaciones *in vivo*, es importante agregar una capa protectora o capa para proporcionar un perfil de baja toxicidad. El depósito del hidroxicarbonato radiactivo en las partículas de óxido de hierro no solo proporciona un tratamiento eficaz para la artritis o el tejido indeseable (por ejemplo, cáncer) sino que también actúa como una barrera protectora contra la naturaleza tóxica de las partículas de óxido de hierro magnético desnudas. La deposición del hidroxicarbonato radiactivo se puede lograr utilizando el proceso de precipitación homogénea. Una de tales composiciones se puede representar mediante la fórmula (II) en la que Q es una partícula de óxido de hierro magnética y q es igual a 1; J, R y AN no están presentes (v, r y z son todos iguales a 0). Otra composición de este tipo puede representarse mediante la fórmula (IV) en la que Q es una partícula de óxido de hierro magnética y q es igual a 1; p es igual a 1 o 0; R no está presente (r es 0).

35 Las propiedades magnéticas de las partículas radiactivas se pueden usar para mejorar la localización de la composición inmovilizando las partículas en el sitio de la membrana sinovial o la masa de tejido objetivo indeseable, tal como cáncer, controlando un campo magnético externo aplicado. El tamaño de partícula y un alto grado de magnetización están optimizados para un rendimiento máximo. Un beneficio adicional para el uso de las partículas magnéticas de óxido de hierro es que las partículas magnéticas activas se pueden separar y purificar fácilmente de las mezclas de reacción que se usaron para las preparaciones iniciales. Si es deseable, se puede incorporar un componente adicional, tal como sílice, en la partícula magnética y se puede representar por la Fórmula (II) como Q, y el hidroxicarbonato radiactivo se deposita sobre el mismo en donde J, AN y R no están presentes (v, z y r son todos 0) o por la Fórmula (IV) como Q, y la entidad de Sn radioactiva se deposita sobre ella en donde p es 1 o 0 y R no está presente (r es 0).

Las composiciones que comprenden las especies radiactivas derivadas de óxido de hierro magnético son valiosas para administrar la dosis de radiación al sinovio o masa de tejido indeseable.

45 Las partículas de óxido de hierro magnéticas útiles para la modificación con hidroxicarbonatos metálicos radiactivos se pueden preparar por métodos descritos en la bibliografía. Ejemplos no limitantes incluyen:

55 1. (1) R.C. Plaza et al., J. of Colloid and Interface Sci., 194, 398-407 (1977);

2. (2) Bar Aiken and Egon Matijevic; Journal of Colloid and Interface Science, 126(2) (1988);
3. (3) Zhi Ya Ma et al, J. Mat. Chem., 19, 4695-4700 (2009);
4. (4) Pedro Tartaj, J. Phys. D: Applied Phys., 36, R182-R197 (2003)

Además, están disponibles muchas fuentes comerciales de partículas magnéticas de óxido de hierro adecuadas y pueden usarse como el sustrato (Q) en la presente invención. Ejemplos no limitantes incluyen:

1. (1) Partículas magnéticas disponibles en Micromod Partikeltechnologie GmbH, Friedrich-Barnewitz-St.4, 18119 Rostock-Warnemuende Alemania (www.micromod.de). Se encuentran disponibles partículas de óxido de hierro sin modificación de superficie, así como partículas de óxido de hierro que se han modificado con químicas superficiales adicionales. Ejemplos incluyen partículas magnéticas de sílice que se preparan por hidrólisis de ortosilicatos en presencia de magnetita que posee enlaces terminales de Si-OH; partículas magnéticas de sílice "tipo racimo"; partículas de sílice fluorescentes magnéticas; y partículas de dextrano magnéticas fortificadas con sílice.

2. (2) Partículas magnéticas disponibles de Chemicell GmbH; Eresburgstrasse 22-23; 12103 Berlín; Alemania (www.chemicell.com). Ejemplos incluyen partículas de SiMAG que son perlas de sílice magnéticas que tienen una superficie de sílice altamente porosa o no porosa; fluidMAG-UC/C y fluidMAG-UC/A que son nanopartículas magnéticas con una carga catiónica y aniónica, respectivamente. También están disponibles partículas magnéticas recubiertas de hidroxiapatita con un diámetro de aproximadamente 2 micras.

3. (3) Partículas de magnetita de tamaño nanométrico recubiertas con sílice útiles para aplicaciones de hipertermia disponibles en Nanogap Subnmparticles; P.O. Box 591028; San Francisco, CA; 94159-0128 (<http://nanogap.es/usa>).

4. (4) Los nanocristales magnéticos de óxido de hierro (Fe_3O_4) y los nanocristales recubiertos con químicas funcionales que incluyen sílice, polietilenimina, polietilenglicol, cloruro de polidialildimetilamonio, ácido oleico, dextrano, ácido carboxílico y ácido carboxílico más polietilenglicol están disponibles en M K Impex Corp.; División: MKnano; 6382 Lisgar Drive; Mississauga, ON L5N 6X1; Canadá.

Una realización de la invención es la incorporación de un ion metálico lantánido adicional en la entidad de hidroxycarbonato radiactivo. Una de tales composiciones se puede representar mediante la fórmula (II) en la que J es un ion metálico de lantánido adicional (es decir, v es mayor que 0); Q, R y AN no están presentes (es decir, q, r y z son todos iguales a 0) y J, M*, w, x, y y n se definen como para la Fórmula (I).

Las partículas basadas en lantánido representan una clase de compuestos que poseen propiedades de fluorescencia con propiedades de alta emisión y, como tales, se han usado como marcadores luminiscentes en sistemas biológicos. Se puede incorporar un metal lantánido fluorescente en las partículas de hidroxycarbonato radiactivo utilizando el proceso de precipitación homogénea empleando urea y la sal de metal radioactivo más la sal de metal lantánido. Ciertos compuestos se pueden representar mediante la Fórmula (II), en la que J es un lantánido fluorescente tal como gadolinio, europio o erbio. Los compuestos también pueden tener un recubrimiento adicional, R, si se desea (es decir, r es igual a 1); y Q y AN no están presentes (es decir, q y z son iguales a 0).

La entidad de hidroxycarbonato radiactivo que contiene el ion metálico de lantánido adicional, J (es decir, v es mayor que 0), en donde, por ejemplo, J representa un lantánido fluorescente, puede depositarse en el sustrato Q (por ejemplo, partículas magnéticas). Los compuestos se pueden representar mediante la fórmula (II) en donde q es igual a 1 y Q es una partícula magnética de óxido de hierro; y R y AN no están presentes (es decir, r y z son ambos iguales a 0).

Si se desea, se puede incorporar un recubrimiento R adicional (es decir, r es igual a 1) y las partículas de hierro magnético pueden tener una modificación superficial. Las composiciones pueden actuar como marcadores luminiscentes biológicos que pueden controlarse ventajosamente mediante un campo magnético para administrar una dosis de radiación terapéutica al sinovio o una masa de tejido indeseable.

Una realización de la invención es la incorporación de un resto AN aniónico farmacéuticamente aceptable adicional en la entidad de hidroxycarbonato radiactivo sin el Sustrato Q y el Recubrimiento R presentes. Estas composiciones están representadas por la Fórmula (II) en la que z es mayor que 0; y q y r son ambos iguales a 0 y AN, M*, w, x, y y n se definen como para la Fórmula (I).

AN es una unidad estructural aniónica farmacéuticamente aceptable, incluyendo los ejemplos, pero sin limitación, nitrato, cloruro, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, fluoruro, sulfato y oxalato. Si se desea, los compuestos pueden tener un recubrimiento R y/o un Sustrato Q presente como se describió anteriormente.

Otra realización de la invención es modificar la superficie de la entidad de hidroxycarbonato radiactivo de Fórmula (II) en la que r es igual a 0 o la Entidad de Sn Radioactivo de Fórmula (IV) en donde r es igual a 0 con grupos funcionales conocidos en la literatura [por ejemplo Grupos NH_2 generados por funcionalización usando (3-aminopropil)trimetoxisilano] que luego se pueden usar para unirse a especies dirigidas a tumores tales como anticuerpos monoclonales, proteínas o moléculas pequeñas. Los compuestos son útiles para administrar dosis terapéuticamente efectivas de radiación a sitios cancerosos.

Realizaciones adicionales de la invención son composiciones que son útiles para el tratamiento del sinovio o masas de tejido indeseables que comprenden como composiciones de primer componente de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V) y ciertos derivados y modificaciones de los mismos, como se describe en este documento, como un componente terapéuticamente eficaz de una modalidad de tratamiento que comprende como segundo componente partículas de óxido de hierro de tamaño nanométrico, preferiblemente magnetita y maghemita magnéticas [aproximadamente 10 a aproximadamente 50 nanómetros (nm)], que han sido recubiertas con un revestimiento protector. Estas composiciones se inyectan directamente en el sitio de células enfermas (por ejemplo, un sinovio enfermo) o la masa de tejido indeseable (por ejemplo, tumor), simultáneamente o poco antes o poco después de la administración de las partículas radiactivas de primer componente (en donde en breve significa desde aproximadamente 1 segundo hasta aproximadamente 30 minutos). Las propiedades magnéticas de las partículas de óxido de hierro se utilizan para generar una temperatura (aproximadamente de 42-46°C) que debilita y/o mata el tumor cuando las partículas se exponen a un estímulo externo como un campo magnético de corriente alterna (CA) (condiciones hipertérmicas), mientras que el metal radiactivo que está presente entrega una dosis terapéutica al tumor. Ambos componentes pueden estar compuestos por partículas magnéticas de óxido de hierro. En algunos casos, partículas de óxido de hierro de tamaño nanométrico de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 50 nm pueden ser Q en la Fórmula (II) o Fórmula (IV), si se desea, se puede usar un recubrimiento R opcional para lograr ambos objetivos (tratamiento con hipertermia y administrar una dosis de radiación terapéutica).

Formulaciones y método de uso

Una vez formadas, las partículas radiactivas de Fórmula (I) y ciertos derivados y modificaciones de los mismos pueden administrarse en una dosis terapéuticamente aceptable y en un líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua o solución salina. Las diversas composiciones de Fórmula (II) y Fórmula (III) son útiles para tratar un animal o ser humano que tiene células enfermas que necesitan ablación (por ejemplo, una masa de tejido indeseable o sinovio) administrando una dosis terapéuticamente eficaz de una composición farmacéuticamente aceptable adecuada por inyección en o cerca de tales células enfermas. Dichas células enfermas pueden ser causadas por una variedad de enfermedades (por ejemplo, cánceres), artritis o infecciones (por ejemplo, osteomielitis). Las diversas composiciones de Fórmula (IV) y Fórmula (V) son útiles para tratar un animal o ser humano que tiene sitios artríticos administrando una dosis terapéuticamente eficaz de una composición farmacéuticamente aceptable adecuada mediante inyección en o cerca de la cavidad sinovial.

Las composiciones formuladas pueden ser, pero no están limitadas a, suspensiones, pastas o coloides. Opcionalmente, pueden estar presentes en la composición otros ingredientes farmacéuticamente aceptables conocidos, tales como excipientes, adyuvantes de suspensión, conservantes, reguladores para el ajuste del pH, modificadores del crecimiento del cristal y otros, que son bien conocidos por los expertos en esta técnica.

En otro aspecto de esta invención, las composiciones que contienen partículas insolubles se separan de la mezcla de reacción inicial (por ejemplo, por filtración, centrifugación o decantación) y se administra una dosis terapéuticamente eficaz de las partículas insolubles en un líquido farmacéuticamente aceptable en o cerca de las células enfermas.

La administración de la composición formulada puede realizarse usando una microjeringa o una bomba capaz de administrar con precisión volúmenes de microlitros (por ejemplo, Valco Instrument Company, Inc. modelo CP-DSM) para proporcionar flujo al extremo proximal de un catéter que puede colocarse dentro o al lado de la masa de tejido indeseable a tratar. El flujo puede ser continuo o puede pulsarse para mejorar la penetración completa de la masa de tejido indeseable por el radioisótopo.

Las dosis terapéuticamente eficaces de radioisótopos requerirán diferentes cantidades de actividad para diferentes isótopos y para diferentes indicaciones, pero se pueden describir mediante la dosis de radiación administrada al tejido.

En una realización de la invención, las composiciones de Fórmula (II) o Fórmula (III) pueden administrarse a un tumor óseo usando una bomba o jeringa en miniatura. El acceso al tumor puede realizarse mediante el uso de una herramienta de biopsia ósea o un taladro en miniatura capaz de hacer un orificio curvo o en ángulo a través del hueso y en dirección hacia arriba del tumor (para guiar el catéter hacia él) o directamente al hueso o tumor en el hueso. Cualquier dispositivo que pueda proporcionar un orificio adecuado en el hueso, como una aguja de jeringa o una herramienta de biopsia será suficiente. La inserción del catéter usando técnicas de formación de imágenes, tal como se conoce en la técnica, puede ayudar a colocar el extremo distal del catéter muy cerca del tumor. Algunas técnicas de imagen conocidas para este uso son PET, CT, ultrasonido, MRI y fluoroscopia; PET o CT son particularmente útiles.

Las composiciones descritas en este documento se pueden usar junto con técnicas conocidas en el arte para el tratamiento terapéutico de células enfermas tales como artritis o masas de tejido indeseables (por ejemplo, cáncer o infecciones). Las presentes composiciones de Fórmula (I) también pueden ser parte de una terapia de combinación con otros fármacos o tratamientos terapéuticos conocidos.

Esta invención se aclarará adicionalmente mediante una consideración de los siguientes ejemplos, que están destinados a ser puramente ejemplos de la presente invención. Los ejemplos numerados son ilustrativos de esta invención; los ejemplos con letras son ejemplos comparativos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de la composición (Y-90, Urea 2.4 M, YCl₃ 0.1 M calentada 45 min)

5 Se recibió Y-90 de Perkin Elmer como cloruro de itrio en un volumen mínimo de HCl 0.05M. La actividad se midió hasta que alcanzó 440 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. La concentración de actividad se ajustó a 20 µCi/µL mediante la adición de 19 µL de HCl 0.05 M.

Se mezclaron 95 µL de urea 5 M con 95 µL de YCl₃ 0.2 M y 10 µL de Y-90 (preparado anteriormente) en un tubo de microcentrifuga cónico de tapón de rosca pequeño. La solución se mezcló durante 5 segundos con un VWR Mini Vortexer. El vial se sujetó luego en un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua en ebullición durante 45 minutos.

10 La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, t, b, c, r y v son todos iguales a 0, a es igual a 1, y M* es Y-90; como de la Fórmula(II) en la que q, v y r son todos iguales a 0, y M* es Y-90.

Ejemplo 2: Composición del Ejemplo 1 administrada a músculo de ratón y rodilla de rata

15 Seis ratones BALB/c machos, bajo anestesia con isoflurano, se inyectaron cada uno con 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 en el músculo gastrocnemio de la pata trasera derecha usando una jeringa de insulina de 1/3 cc. Los ratones fueron alojados individualmente en jaulas con papel absorbente debajo de un fondo de malla de alambre.

20 Los ratones fueron sacrificados a los 6 días (aproximadamente 2 vidas medias), 8 días (aproximadamente 3 vidas medias) y 11 días (aproximadamente 4 vidas medias) en grupos de dos. Los órganos y tejidos recolectados fueron: pierna derecha (incluido el sitio de inyección), sangre, corazón, pulmón, fémur izquierdo, muslo izquierdo, hígado, bazo, riñones, intestino delgado, intestino grueso, estómago, resto del cadáver y vejiga junto con todo el papel absorbente recolectado que contenía heces y orina acumuladas. El cadáver consiste en la estructura musculoesquelética restante, los órganos reproductivos, la piel, la cabeza, las extremidades y la cola. La pierna derecha que se recolectó se retiró justo debajo de la articulación de la cadera y se compone de toda la extremidad, incluido el sitio de la inyección.

25 Se hizo recuento de radioactividad a las muestras en un detector de pozo NaI automatizado de PerkinElmer Wizard. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 1, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% DI) en cada tejido/muestra.

30 Seis ratas macho Sprague Dawley, bajo anestesia con isoflurano, fueron inyectadas cada una con 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 en la cavidad sinovial de la rodilla trasera derecha usando una jeringa de insulina de 1/3 cc. La dosis se depositó en la cavidad mediante inserción de aguja a través de la piel. Las ratas fueron alojadas individualmente en jaulas con papel absorbente debajo de un fondo de malla de alambre.

35 Las ratas fueron sacrificadas a los 6 días (aproximadamente 2 vidas medias), 8 días (aproximadamente 3 vidas medias) y 11 días (aproximadamente 4 vidas medias) en grupos de dos. Los órganos y tejidos recolectados fueron: pierna derecha (incluyendo sitio de inyección), sangre, corazón, pulmón, fémur izquierdo, muslo izquierdo, hígado, bazo, riñones, intestino delgado, intestino grueso, estómago y vejiga junto con todo el papel absorbente acumulado que contiene heces y orina. La pierna derecha que se recolectó se retiró justo debajo de la articulación de la cadera y se compone de toda la extremidad, incluido el sitio de la inyección.

40 Debido al tamaño de los animales, el cadáver no se recolectó y se midió como se hizo para los ratones. El % ID en la estructura esquelética, estructura muscular y sangre en el cuerpo se calculó a partir de la actividad en muestras de esos tejidos (fémur izquierdo, muslo izquierdo, sangre) y peso corporal de la rata utilizando ecuaciones ajustadas a datos en la literatura como se describió anteriormente.

45 Se hizo recuento de radioactividad a las muestras en un detector de pozo NaI automatizado de PerkinElmer Wizard. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 1, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada en cada tejido/muestra.

Tabla 1. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Y-90

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.0	--	--	--

ES 2 671 622 T3

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Sangre calculada	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Esqueleto calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Músculo calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.3	0.1	0.1	--	--	--
Pierna (incluido el sitio de inyección)	99.4	99.8	99.7	99.3	99.7	100.0
Orina/Heces	0.2	0.1	0.2	0.6	0.3	0.0

Ejemplo 3: Preparación de la composición (Y-90, Urea 2.4 M, YCl_3 0.02 M calentado 45 min)

- 5 Se mezclaron 95 μ L de urea 5 M con 95 μ L de YCl_3 0.04 M y 10 μ L de Y-90 (preparado según el procedimiento del Ejemplo 1) en un tubo de microcentrifuga cónico de tapón de rosca pequeño. La solución se mezcló durante 5 segundos con un Mini Vortexer VWR. El vial se sujetó luego en un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua en ebullición durante 45 minutos.

La composición de este ejemplo es representativa de tanto la Fórmula (I) en la que q, t, b, c, r y v son todos iguales a 0, a es igual a 1, y M^* es Y-90; como la Fórmula (II) en la que q, v y r son todos iguales a 0, y M^* es Y-90.

Ejemplo 4: Composición del Ejemplo 3 administrado a músculo del ratón y rodilla de rata

- 10 Se inyectaron, alojaron, sacrificaron y analizaron seis ratones macho BALB/c y seis ratas Sprague Dawley macho de la manera del Ejemplo 2 usando 20 μ L de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 3. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 2, indica el porcentaje promedio de dosis inyectada (% DI) en cada tejido/muestra.

Tabla 2. Porcentaje de dosis inyectada promedio (% ID) de Y-90

ES 2 671 622 T3

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Sangre calculada	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Esqueleto calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Músculo calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.1	0.1	0.2	--	--	--
Pierna (incluido el sitio de inyección)	99.9	99.9	99.8	99.6	99.8	99.8
Orina/Heces	0.1	0.0	0.1	0.3	0.2	0.1

Ejemplo 5: Preparación de la composición (Y-90, Urea 0.24 M, YCl_3 0.01 M calentada durante 2 horas)

5 Se recibió Yb-90 de Perkin Elmer como cloruro de itrio en un volumen mínimo de HCl 0.05 M. La actividad se midió hasta que alcanzó aproximadamente 10 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. La concentración de actividad se ajustó a aproximadamente 40 $\mu Ci/\mu L$ mediante la adición de HCl 0.05 M.

Se mezclaron 95 μL de urea 0.5 M con 95 μL de YCl_3 0.02 M y 10 μL de Y-90 (preparado anteriormente) en un tubo de microcentrífuga cónica de tapón de rosca pequeño. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. El vial se sujetó luego en un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua en ebullición durante 2 horas.

10 La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, t, b, c, r y v son todos iguales a 0, a es igual a 1, y M^* es Y-90; como de la Fórmula(II) en la que q, v y r son todos iguales a 0, y M^* es Y-90.

Ejemplo 6: Composición del ejemplo 5 administrada a músculo de ratón

Se inyectaron, alojaron, sacrificaron y analizaron seis ratones macho BALB/c de la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 3, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) en cada tejido/muestra.

Tabla 3. Inyección de dosis promedio% (% ID) de Y-90

	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.6	0.6	0.4
Pierna (incluido el sitio de inyección)	97.5	98.6	99.2
Orina/Heces	1.9	0.8	0.4

5

Ejemplo 7: Preparación de la composición (Y-90, FeCl₃ 0.04 M, YCl₃ 0.01 M, urea 2.4 M calentada durante 4 horas)

Se recibió Y-90 de Perkin Elmer como cloruro de itrio en un volumen mínimo de HCl 0.05M. La actividad se midió hasta que alcanzó 13 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. La concentración de actividad se ajustó a 30.5 µCi/µL al agregar 24.5 µL de HCl 0.05 M a 0.5 µL de Y-90.

10 Se mezcló 125 µL de FeCl₃ 0.16 M con 125 µL de YCl₃ 0.04 M y 250 µL de urea 5 M en un tubo de microcentrifuga cónico de tapón de rosca pequeño. Se añadieron 25 µL de Y-90 (preparado anteriormente) a la solución y se mezclaron durante 5 segundos con un Mini Vortexer VWR. El vial se apretó luego sobre un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua a aproximadamente 90°C durante 4 horas.

15 La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, b, c, r y v son todos iguales a 0, t y a son ambos iguales a 1, y M* es Y-90; como de la Fórmula(III) en la que M* es Y-90.

Ejemplo 8: Composición del Ejemplo 7 administrada a músculo de ratón y rodilla de rata

20 Se inyectaron, alojaron, sacrificaron y analizaron seis ratones macho BALB/c y seis ratas Sprague Dawley macho de la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 4, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% DI) en cada tejido/muestra.

Tabla 4. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Y-90

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Sangre calculada	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Esqueleto calculado	--	--	--	0.6	0.5	0.0
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Músculo calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.2	0.4	0.3	--	--	--
Pierna (incluido el sitio de inyección)	99.7	99.5	99.7	98.9	98.9	99.6
Orina/Heces	0.1	0.1	0.0	0.5	0.6	0.3

Ejemplo 9: Preparación de la composición (Y-90, urea 2.2 M, YCl_3 0.1 M - Se inició ureasa)

5 Se recibió Yb-90 de Perkin Elmer en un volumen mínimo de HCl 0.05M. La actividad se midió hasta que alcanzó aproximadamente 1.18 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. La actividad se ajustó a aproximadamente 40 μ Ci/ μ L mediante la adición de 44 μ L de HCl 0.05 M.

10 Se mezcló 152 μ L de urea 5 M con 152 μ L de YCl_3 0.2 M y 16 μ L de la solución de Y-90 (preparada anteriormente) en un tubo de microcentrífuga de tapón de rosca. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. Se determinó que el pH era alrededor de 5 usando tiras de pH. Con una micropipeta, se añadieron 20 μ L de una solución de ureasa 20 mg/mL con acetato al vial y se colocaron en un nutador y se agitaron suavemente durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminaron cuidadosamente 300 μ L del sobrenadante con una micropipeta. La actividad del sobrenadante eliminado fue 3.2 μ Ci. Al vial original, se añadieron 300 μ L de solución salina y el vial se mezcló con un Mini Vortexer durante aproximadamente 1 min.

ES 2 671 622 T3

La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, t, b, c, r y v son todos iguales a 0, a es igual a 1, y M* es Y-90; como de la Fórmula(II) en la que q, v y r son todos iguales a 0, y M* es Y-90.

Ejemplo 10: Composición del Ejemplo 9 administrada a músculo de ratón y rodilla de rata

- 5 Se inyectaron, se alojaron, sacrificaron y analizaron seis ratones macho BALB/c y seis ratas Sprague Dawley macho de la manera del Ejemplo 2 usando 20 μ L de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 5, indique el porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) en cada tejido/muestra.

Tabla 5. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Y-90

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Sangre calculada	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Esqueleto calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Músculo calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Pierna (incluido el sitio de inyección)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Orina/Heces	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

- 10 Ejemplo 11: Preparación de la composición (Sm-153, urea 2.3 M, YCl₃ 0.1 M calentada 45 min)

Se recibió Sm-153 de MURR como cloruro de samario en HCl 0.05M. La actividad se midió hasta que alcanzó 2.2 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. Para aumentar la concentración de la dosis, la solución se colocó en un bloque calefactor a aproximadamente 90°C para evaporar el exceso. Después de 40 minutos, la solución se eliminó

ES 2 671 622 T3

del calor y se transfirieron 70 μL a un tubo de microcentrífuga cónico de tapón de rosca pequeño. La actividad de la alícuota medida fue de 350 μCi . La concentración de actividad final fue de 5 μCi por μL .

5 Se mezclaron 152 μL de urea 5 M con 152 μL de YCl_3 0.2 M y 32 μL de Sm-153 (preparado anteriormente) en un tubo de microcentrífuga cónico de tapón de rosca pequeño. La actividad de la solución fue 166.8 μCi . La solución completa se mezcló durante 5 segundos usando un Mini Vortexer VWR. El vial se sujetó luego en un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua en ebullición durante 45 minutos.

La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, t, b, c, r y v son todos iguales a 0, a es igual a 1, y M* es Sm-153, que también contiene Y no radiactivo; como de la Fórmula(II) en la que q, v y r son todos iguales a 0, y M* es Sm-153, que también contiene Y no radiactivo.

10 Ejemplo 12: Composición del Ejemplo 11 administrada a músculo de ratón y rodilla de rata

15 Se inyectaron y se alojaron seis ratones macho BALB/c y seis ratas Sprague Dawley macho de la manera del Ejemplo 2 usando 20 μL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11. Los animales se sacrificaron a los 4 días (aproximadamente 2.1 vidas medias), 7 días (aproximadamente 3.6 vidas medias) y 8 días (aproximadamente 4.1 vidas medias) en grupos de dos y se ensayaron a la manera del Ejemplo 2. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 6, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) en cada tejido/muestra.

Tabla 6. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Sm-153

	Ratones			Ratas		
	4 días	7 días	8 días	4 días	7 días	8 días
Sangre	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Sangre calculada	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Esqueleto calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Músculo calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.1	0.0	0.0	--	--	--

	Ratones			Ratas		
	4 días	7 días	8 días	4 días	7 días	8 días
Pierna (incluido el sitio de inyección)	99.9	99.8	100.0	99.9	100.0	99.9
Orina/Heces	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1

Ejemplo 13: Preparación de la composición (Ho-166, urea 2.4 M, HoCl₃ 0.08 M calentado 45 min)

5 Se recibió Ho-166 de MURR como cloruro de holmio en 850 µL de HCl 0.05M. La actividad se midió hasta que alcanzó 1 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. Para aumentar la concentración de la dosis, la solución se colocó en un bloque calefactor a aproximadamente 90°C para evaporar el exceso de líquido. Después de 40 minutos, la solución se retiró del calor y se tomaron 50 µL y se colocaron en un tubo de microcentrifuga cónico de tapón de rosca pequeño. La actividad de la alícuota medida fue de 800 µCi. La concentración de actividad final fue de 16 µCi por µL.

10 Se mezcló 114 µL de urea 5 M con 114 µL de HoCl₃ 0.17 M y 12 µL de Ho-166 (preparado anteriormente) en un tubo de microcentrifuga cónico de tapón de rosca pequeño. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. El vial se sujetó luego en un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua en ebullición durante 45 minutos.

La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, t, b, c, r y v son todos iguales a 0, a es igual a 1, y M* es Ho-166; como de la Fórmula(II) en la que q, v y r son todos iguales a 0, y M* es Ho-166.

15 Ejemplo 14: Composición del ejemplo 13 administrado al músculo del ratón

20 Se inyectaron y alojaron seis ratones macho BALB/c de la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 13. Los animales se sacrificaron a los 2 días (aproximadamente 2 vidas medias), 3 días (aproximadamente 3 vidas medias) y 4 días (aproximadamente 4 vidas medias) en grupos de dos y analizados a la manera del Ejemplo 2. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 7, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) en cada tejido/muestra.

Tabla 7. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Ho-166

	2 días	3 días	4 días
Sangre	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0

ES 2 671 622 T3

	2 días	3 días	4 días
Estómago	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.0	0.0	0.0
Pierna (incluido el sitio de inyección)	99.9	99.9	99.9
Orina/Heces	0.1	0.1	0.1

Ejemplo 15: Preparación de la composición (Ho-166, urea 2.4 M, HoCl₃ 0.02 M calentado 45 min)

5 Se mezcló 114 µL de urea 5 M con 114 µL de HoCl₃ 0.04 M y 12 µL de Ho-166 (preparado según el procedimiento del Ejemplo 13) en un tubo de microcentrífuga cónico de tapón de rosca pequeño. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. El vial se sujetó luego en un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 ml de agua en ebullición durante 45 minutos.

La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, t, b, c, r y v son todos iguales a 0, a es igual a 1, y M* es Ho-166; como de la Fórmula(II) en la que q, v y r son todos iguales a 0, y M* es Ho-166.

Ejemplo 16: Composición del Ejemplo 15 administrada a rodilla de rata

10 Se inyectaron y se alojaron seis ratas Sprague Dawley macho de la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15. Los animales se sacrificaron a los 2 días (aproximadamente 2 vidas medias), 3 días (aproximadamente 3 vidas medias) y 4 días (aproximadamente 4 vidas medias) en grupos de dos y analizados a la manera del Ejemplo 2. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 8, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) en cada tejido/muestra.

15 Tabla 8. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Ho-166

	2 días	3 días	4 días
Sangre calculada	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0
Esqueleto calculado	0.0	0.0	0.0
Músculo calculado	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.1	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0

ES 2 671 622 T3

	2 días	3 días	4 días
Pierna (sitio de inyección)	100.0	99.8	100.0
Orina/Heces	0.0	0.1	0.0

Ejemplo 17: Preparación de la composición (Lu-177, urea 2.4 M, LuCl_3 0.1 M calentado 45 min)

5 Se recibió Lu-177 de Perkin Elmer como cloruro de lutecio en un volumen mínimo de HCl 0.05 M. Se mezclaron 95 μL de urea 5 M con 95 μL de LuCl_3 0.2 M y 10 μL de Lu-177 en un tubo de microcentrífuga cónico de tapón de rosca pequeño. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. El vial se sujetó luego en un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua a aproximadamente 90°C durante 45 minutos.

La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, t, b, c, r y v son todos iguales a 0, a es igual a 1, y M* es Lu-177; como de la Fórmula(II) en la que q, v y r son todos iguales a 0, y M* es Lu-177.

Ejemplo 18: Composición del Ejemplo 17 administrada a músculo de ratón y rodilla de rata

10 Se inyectaron y se alojaron seis ratones macho BALB/c y seis ratas Sprague Dawley macho de la manera del Ejemplo 2 usando 20 μL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 17. Los animales se sacrificaron a los 12 días (aproximadamente 2 vidas medias), 19 días (aproximadamente 3 vidas medias) y 25 días (aproximadamente 4 vidas medias) en grupos de dos y se analizaron a la manera del Ejemplo 2. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 9, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) en cada tejido/muestra.

15

Tabla 9. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Lu-177

	Ratones			Ratas		
	12 días	19 días	25 días	12 días	19 días	25 días
Sangre	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Sangre calculada	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Esqueleto calculado	--	--	--	0.7	1.0	1.1
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Músculo calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

	Ratones			Ratas		
	12 días	19 días	25 días	12 días	19 días	25 días
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.2	0.2	0.2	--	--	--
Pierna (incluyendo el sitio de inyección)	99.7	99.7	99.7	98.8	98.7	98.6
Orina/Heces	0.1	0.0	0.1	0.3	0.3	0.3

Ejemplo 19: Preparación de la composición (Partículas de hidroxiapatita magnética de 2.0 µm recubiertas con Y-90 - iniciado por calor)

5 Se recibió Yb-90 de Perkin Elmer en un volumen mínimo de HCl 0.05M. La actividad se midió hasta que alcanzó aproximadamente 1.187 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. La concentración de actividad se ajustó a aproximadamente 31.24 µCi/µL mediante la adición de HCl 0.05 M.

10 Se mezclaron 2.1 µL de una suspensión de 50 mg/mL de partículas magnéticas de hidroxiapatita de 2.0 µm (Chemicell GmbH) en agua destilada con 209 µL de urea 8.6 M, 10 µL de YCl₃ 0.3 M y 777 µL de agua destilada en un tornillo tapa el tubo de microcentrífuga y luego mezcla durante 5 segundos con un VWR Mini Vortexer. Con una micropipeta, se retiraron 375 µL y se colocaron en un tubo de microcentrífuga separado. Se añadieron 15 µL de la solución de Y-90 (preparada anteriormente) al nuevo vial. La actividad se midió hasta que alcanzó 381 µCi. El vial se sujetó entonces sobre un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua a aproximadamente 90°C durante 4 horas. La mezcla se agitó a mano cada 30 minutos para resuspender las partículas.

15 Después del calentamiento, el vial se colocó al lado de un imán durante 2 min. Las partículas magnéticas fueron atraídas a un lado del vial, permitiendo que se eliminaran fácilmente 325 µL del sobrenadante. La actividad del sobrenadante fue de 19.02 µCi. Para volver a poner las partículas en suspensión, se añadieron 325 µL de solución salina y luego la mezcla se agitó en vórtex durante 5 segundos.

20 La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que t, b, c, r y v son todos iguales a 0, q y a son ambos iguales a 1, y M* es Y-90; como de la Fórmula(II) en la que v y r son ambos iguales a 0, q es igual a 1, y M* es Y-90.

Ejemplo 20: Composición del Ejemplo 19 administrado al músculo del ratón

Se inyectaron, alojaron, sacrificaron y analizaron seis ratones macho BALB/c de la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19. Los datos, mostrados a continuación en la Tabla 10, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) en cada tejido/muestra.

25 Tabla 10. % Promedio de inyección de dosis (% ID) de Y-90

	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0

	6 días	8 días	11 días
Hígado	0.0	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.3	0.4	0.6
Pierna (incluyendo sitio de inyección)	99.5	99.5	99.3
Orina/Heces	0.2	0.1	0.1

Ejemplo 21: Preparación de la composición (partículas de hidroxiapatita magnético recubiertas con Y-90 de 2.0 µm - iniciada por ureasa)

5 Se recibió Y-90 de Perkin Elmer en un volumen mínimo de HCl 0.05M. La actividad se midió hasta que alcanzó aproximadamente 1.18 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. La concentración de actividad se ajustó a aproximadamente 40 µCi/µL mediante la adición de 44 µL de HCl 0.05 M.

10 Se mezclaron 2.1 µL de una suspensión de 50 mg/mL de partículas magnéticas de hidroxiapatita de 2.0 µm en agua destilada con 209 µL de urea 8.6 M, 10 µL de YCl₃ 0.3 M y 777 µL de agua destilada en un tubo de microcentrifuga de tapón de rosca y luego se mezcló durante 5 segundos con un VWR Mini Vortexer. Con una micropipeta, se retiraron 375 µL y se colocaron en un tubo de microcentrifuga separado. Se añadieron 15 µL de la solución de Y-90 (preparada anteriormente) al nuevo vial y se mezclaron durante 5 segundos con el Mini Vortexer. A continuación, se añadieron 25 µL de una solución de ureasa 20 mg/mL regulada con acetato y el vial se sometió a agitación en vórtex durante 5 segundos. La mezcla se colocó en un nutador durante 1 hora con agitación suave.

15 Posteriormente, el vial se colocó en un soporte magnético durante 2 min. Las partículas magnéticas se recogieron en un lado del vial, permitiendo que se eliminaran fácilmente 360 µL del sobrenadante. Para volver a poner las partículas en suspensión, se añadieron 360 µL de solución salina y la mezcla se agitó en vórtex durante 5 segundos.

La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que t, b, c, r y v son todos iguales a 0, q y a son ambos iguales a 1, y M* es Y-90; como de la Fórmula(II) en la que v y r son ambos iguales a 0, q es igual a 1, y M* es Y-90.

20 Ejemplo 22: Composición del ejemplo 21 administrada a músculo de ratón y rodilla de rata

Se inyectaron, alojaron, sacrificaron y analizaron seis ratones macho BALB/c y seis ratas Sprague Dawley macho de la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 11, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% DI) en cada tejido/muestra.

25 Tabla 11. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Y-90

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.0	--	--	--

ES 2 671 622 T3

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Sangre calculada	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Esqueleto calculado	--	--	--	0.5	0.0	0.0
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Músculo calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.1	0.6	0.0	--	--	--
Pierna (incluido sitio de inyección)	99.8	99.2	100.0	98.3	98.2	99.1
Orina/Heces	0.1	0.2	0.0	1.1	1.8	0.9

Ejemplo 23: Preparación de la composición (Partículas de hidroxiapatita recubiertas con Y-90 de 5.0 µm - iniciada por calor)

5 El Se recibió Yb-90 de Perkin Elmer en un volumen mínimo de HCl 0.05M. La actividad se midió hasta que alcanzó aproximadamente 1.187 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. La concentración de actividad se ajustó a aproximadamente 31.24 µCi/µL mediante la adición de HCl 0.05 M.

10 Se mezclaron 2.1 µL de una suspensión de 50 mg/mL de partículas de hidroxiapatita de 5.0 µm (Fluidnova) en agua destilada con 209 µL de urea 8.6 M, 10 µL de YCl₃ 0.3 M y 777 µL de agua destilada en un tubo de microcentrifuga con tapón de rosca y se mezcló durante 5 segundos con un VWR Mini Vortexer. Con una micropipeta, se retiraron 300 µL y se colocaron en un tubo de microcentrifuga separado. Se añadieron 12 µL de la solución de Y-90 (preparada anteriormente) al nuevo vial. La actividad se midió hasta que alcanzó 380 µCi. Se colocó una barra de agitación magnética pequeña en forma de disco en el vial y el vial se fijó sobre un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua y se agitó y se calentó a aproximadamente 90°C durante 4 horas.

15 La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que t, b, c, r y v son todos iguales a 0, q y a son ambos iguales a 1, y M* es Y-90; como de la Fórmula(II) en la que v y r son ambos iguales a 0, q es igual a 1, y M* es Y-90.

Ejemplo 24: Composición del Ejemplo 23 administrada a músculo de ratón y rodilla de rata

Se inyectaron, alojaron, sacrificaron y analizaron seis ratones macho BALB/c y seis ratas Sprague Dawley macho de la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 12, indique el porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) en cada tejido/muestra.

5

Tabla 12. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID)

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Sangre calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Esqueleto calculado	--	--	--	0.9	0.8	0.2
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Músculo calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.8	0.6	1.1	--	--	--
Pierna (incluye sitio de inyección)	98.7	98.8	98.4	97.8	97.7	98.3
Orina/Heces	0.5	0.6	0.5	1.2	1.5	1.5

Ejemplo 25: Preparación de la composición (Partículas de hidroxapatita recubiertas con Y-90 de 5.0 µm - Iniciada por ureasa)

10 Se recibió Yb-90 de Perkin Elmer en un volumen mínimo de HCl 0.05M. La actividad se midió hasta que alcanzó aproximadamente 1.18 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. La concentración de actividad se ajustó a aproximadamente 40 µCi/µL mediante la adición de 44 µL de HCl 0.05 M.

- 5 Se mezclaron 2.1 µL de una suspensión de 50 mg/mL de partículas de hidroxiapatita de 5.0 µm en agua destilada con 209 µL de urea 8.6 M, 10 µL de YCl₃ 0.3 M y 777 µL de agua destilada en un tubo de microcentrifuga de tapón de rosca. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. Con una micropipeta, se retiraron 375 µL y se colocaron en un tubo de microcentrifuga separado. Se añadieron 15 µL de la solución de Y-90 (preparada anteriormente) al nuevo vial. La actividad se midió hasta que alcanzó 380 µCi. Se añadieron 20 µL de una solución de ureasa regulada con acetato, 20 mg/ml al vial y se colocaron en un nutador durante 1 hora con agitación suave. El vial se centrifugó luego durante 1.5 minutos en un ajuste de 10 RPM. Se eliminaron cuidadosamente 400 µL del sobrenadante con una micropipeta. La actividad del sobrenadante eliminado fue 21.1 µCi. Al vial original, se añadieron 400 µL de solución salina y el vial se mezcló con un Mini Vortexer durante 5 minutos.
- 10 La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que t, b, c, r y v son todos iguales a 0, q y a son ambos iguales a 1, y M* es Y-90; como de la Fórmula(II) en la que v y r son ambos iguales a 0, q es igual a 1, y M* es Y-90.

Ejemplo 26: Composición del Ejemplo 25 administrado a músculo de ratón

- 15 Se inyectaron, alojaron, sacrificaron y analizaron seis ratones macho BALB/c de la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 13, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) en cada tejido/muestra.

Tabla 13. % promedio de Inyección de dosis (% ID) de Y-90

	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.0	0.0	0.0
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.0
Cadáver	0.3	0.5	0.2
Pierna (incluye sitio de inyección)	99.5	99.3	99.8
Orina/Heces	0.2	0.3	0.0

- 20 Ejemplo 27: Preparación de la composición (Sn-117m, 0.005 M de SnCl₄, 0.01 M de YCl₃, urea 1.4 M calentada durante 4 horas)

Sn-117m en HCl 4 N con una concentración de actividad de aproximadamente 63.1 mCi en 5 µL. La concentración de ácido se redujo a aproximadamente 1.1 M de HCl mediante la adición de 15 µL de HCl 0.05 M.

ES 2 671 622 T3

Se mezclaron 170 μL de urea 3 M, 85 μL de YCl_3 0.04 M en HCl 0.05 M, 85 μL de SnCl_4 0.02 M en HCl 0.05 M y 18 μL de Sn-117m (preparado anteriormente) en un tubo de microcentrifuga con rosca. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. El vial se sujetó entonces sobre un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua a aproximadamente 90°C durante 4 horas.

- 5 La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, t, a, b y r son todos iguales a 0, c y p son ambos iguales a 1, y M es Y; como de la Fórmula(IV) en la que q y r son ambos iguales a 0, p es igual a 1, y M es Y.

Ejemplo 28: Composición del Ejemplo 27 administrado a rodilla de rata

- 10 Se inyectaron y se alojaron cuatro ratas Sprague Dawley macho cada una a la manera del Ejemplo 2 usando 20 μL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 27. Los animales se sacrificaron a los 13 días (aproximadamente 1 vida media) y 28 días (aproximadamente 2 vidas medias) en grupos de dos y se analizaron a la manera del Ejemplo 2. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 14, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada en cada tejido/muestra.

Tabla 14. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Sn-117m

	13 días	28 días
Sangre calculada	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0
Esqueleto calculado	0.4	0.6
Músculo calculado	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0
Pierna (sitio de inyección)	98.8	98.2
Orina/Heces	0.8	1.2

- 15 Ejemplo 29: Preparación de la composición (Sn-117m, 0.01 M de SnCl_4 , urea 0.47 M calentada durante 4 horas)

Se mezclaron 170 μL de urea 1 M, 170 μL de SnCl_4 0.02 M en HCl 0.05 M y 18 μL de Sn-117m (preparado en el Ejemplo 27) en un tubo de microcentrifuga de tapón de rosca. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. El vial se sujetó entonces sobre un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua a aproximadamente 90°C durante 4 horas.

- 20 La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, t, a, b, p y r son todos iguales a 0, c es igual a 1; como de la Fórmula(IV) en la que q, p y r son todos iguales a 0.

Ejemplo 30: Composición del Ejemplo 29 administrada a rodilla de rata

ES 2 671 622 T3

Se inyectaron y alojaron tres ratas Sprague Dawley macho cada una a la manera del Ejemplo 2 usando 20 μL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 29. Se sacrificó un animal a los 13 días (aproximadamente 1 vida media) y dos animales se sacrificaron a los 28 días (aproximadamente 2 vidas medias) y se ensayaron de la manera del Ejemplo 2. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 15, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada en cada tejido/muestra.

Tabla 15. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Sn-117m

	13 días	28 días
Sangre calculada	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0
Esqueleto calculado	0.0	0.0
Músculo calculado	0.0	0.0
Hígado	0.0	0.0
Bazo	0.0	0.0
Riñón	0.0	0.0
Intestino delgado	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0
Pierna (sitio de inyección)	99.9	99.9
Orina/Heces	0.1	0.1

Ejemplo 31: Preparación de la composición (Sn-117m, 0.004 M de SnCl_4 , 0.036 M de FeCl_3 , urea 2.25 M calentada durante 2 horas)

10 Se mezclaron 50 μL de urea 5 M, 12 μL de SnCl_4 0.04 M en HCl 0.05 M, 25 μL de FeCl_3 0.16 M en HCl 0.05 M, 13 μL de agua DI y 11 μL de Sn-117m (21.9 μCi) en un tubo de microcentrífuga con tapón de rosca de 1.5 mL. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. El vial se apretó luego sobre un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua a aproximadamente 90°C durante 2 horas. El pH final fue 6.5-7.

15 La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, a, b, p y r son todos iguales a 0, t y c son ambos iguales a 1; como de la Fórmula(V) en la que p es igual a 0.

Ejemplo 32: Composición del Ejemplo 31 administrada a rodilla de rata

20 Se inyectó y alojó una rata Sprague Dawley macho a la manera del Ejemplo 2 usando 20 μL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31. El animal se sacrificó a los 4 días y se ensayó de la manera del Ejemplo 2. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 16, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada en cada tejido/muestra.

Tabla 16. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Sn-117m

ES 2 671 622 T3

	4 días
Sangre calculada	0.0
Corazón	0.0
Pulmón	0.0
Esqueleto calculado	0.3
Músculo calculado	0.1
Hígado	0.0
Bazo	0.0
Riñón	0.0
Intestino delgado	0.0
Intestino grueso	0.0
Estómago	0.0
Pierna (sitio de inyección)	99.2
Orina/Heces	0.4

Ejemplo 33: Preparación de la composición (Y-90, urea 0.24 M, YCl_3 0.005 M calentada 1.5 horas)

Se recibió Yb-90 de Perkin Elmer como cloruro de itrio en un volumen mínimo de HCl 0.05 M. Se afirmó que la actividad era de aproximadamente 40 mCi.

- 5 Se mezclaron 95 μ L de urea 0.5 M con 95 μ L de YCl_3 0.01 M y 10 μ L de la solución de Y-90 en un tubo de microcentrífuga cónico de tapón de rosca pequeño. La actividad se midió hasta que alcanzó 30 mCi usando un calibrador de dosis. El vial se apretó entonces sobre un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 500 mL de agua en ebullición durante 1.5 horas.

- 10 A continuación, se añadieron 5 μ L de erio glucina al 0.2% (FD&C Blue #1) para colorear la solución para facilitar la visualización durante la dispensación.

La composición de este ejemplo es representativa tanto de la Fórmula (I) en la que q, t, b, c, r y v son todos iguales a 0, a es igual a 1, y M* es Y-90; como de la Fórmula (II) en la que q, v y r son todos iguales a 0, y M* es Y-90.

Ejemplo 34: Tratamiento de osteosarcoma canino

- 15 Un macho San Bernardo de 147 lb (67 kg), de 4 años de edad, presentó dolor y cojera. El examen con rayos X del radio distal derecho indicó un tumor de aproximadamente 90 cc de volumen. El tumor fue diagnosticado mediante biopsia como un osteosarcoma de Grado I o II. Las radiografías de tórax no indicaron evidencia de metástasis a los pulmones.

El día del tratamiento, el perro se anestesió y se rasuró el área del radio distal. El osteosarcoma era fácilmente discernible.

- 20 Utilizando adaptadores de tres piezas hechos a medida (hipodérmico, córtex, estilete) y microperforador de huesos (Valco Instruments Company), se perforaron un total de 38 orificios de 0.45 mm, 1 cm de separación y 1-3 cm de profundidad en el tumor. El adaptador hipodérmico se fija al hueso y se convierte en la guía de la broca, el adaptador de córtex se desliza a través del adaptador hipodérmico y se extiende en el orificio perforado para evitar la pérdida de

ubicación. El adaptador se desliza a través del adaptador de córtex para evitar la pérdida de fluidos corporales y coagulación.

5 De una en una utilizando una jeringa de 10 μL , la composición de Y-90 preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 33 se inyectó en el tumor a través de cada adaptador de córtex después de retirar del adaptador de estilete. Dependiendo de la profundidad del orificio, se realizaron 1, 2 o 3 inyecciones de 1.5 μL (aproximadamente 200 μCi) de manera que se mantuvo la separación de 1 cm. Se inyectó un total de 117 μL (aproximadamente 17 mCi) en el tumor. Los cálculos de dosimetría indicaron que esta cantidad de composición, espaciada según lo indicado, entregó un mínimo de 50 Gy a toda la masa tumoral. Los adaptadores se eliminaron inmediatamente después de la inyección.

10 La exploración con un medidor de sondeo indicó que toda la actividad estaba localizada en el tumor.

15 El día siguiente al tratamiento, el perro caminaba sin cojera. A partir del examen más reciente (1½ meses después del tratamiento), el análisis de sangre (CBC) y las radiografías no indicaron evidencia de mielosupresión ni evidencia de metástasis. Es la opinión de los médicos independientes, así como del dueño del perro, que este tratamiento tuvo un efecto positivo en la calidad de vida del perro, están satisfechos con el progreso hasta la fecha y no se han observado efectos secundarios. Otras observaciones incluyen la no pérdida de apetito y el alivio continuo del dolor sin la necesidad de medicamentos para el dolor.

Ejemplo A (Comparativo): Preparación de la composición (Y-90, solución salina)

20 Se recibió Y-90 de Perkin Elmer como cloruro de itrio en un volumen mínimo de HCl 0.05M. La concentración de actividad se ajustó a aproximadamente 200 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ mediante la adición de 11 μL de HCl 0.05 M a 1 μL de Y-90. La actividad se midió hasta que alcanzó 2500 μCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55.

Se mezclaron 420 μL de solución salina con 4 μL de la solución de Y-90 (preparada anteriormente) en un tubo de microcentrifuga cónico de tapón de rosca pequeño. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. El pH antes de extraer dosis para inyección fue de aproximadamente 4.7.

Ejemplo B (Comparativo): Administración de la composición del Ejemplo A a músculo de ratón y rodilla de rata

25 Se inyectaron, alojaron, sacrificaron y ensayaron seis ratones macho BALB/c y seis ratas Sprague Dawley macho de la manera del Ejemplo 2 usando 20 μL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo A. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 17, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) en cada tejido/muestra.

Tabla 17. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Y-90

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Sangre calculada	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0
Fémur izquierdo	1.7	2.2	2.7	--	--	--
Esqueleto calculado	--	--	--	42.9	37.6	48.0
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.0	--	--	--
Músculo calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Hígado	2.6	2.0	1.7	0.9	0.8	0.3

ES 2 671 622 T3

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Bazo	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0
Riñón	1.7	1.7	1.7	0.9	0.6	0.6
Intestino delgado	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
Intestino grueso	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0
Estómago	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	0.1
Cadáver	40.7	47.9	51.3	--	--	--
Pierna (incluyendo sitio de inyección)	10.2	10.0	13.7	29.6	32.2	26.9
Orina/Heces	42.4	35.4	28.2	24.9	28.1	23.9

Ejemplo C (Comparativo): Preparación de la composición (Y-90, NaOH 1 M)

5 Se recibió Y-90 de Perkin Elmer como cloruro de itrio en un volumen mínimo de HCl 0.05M. La actividad se midió hasta que alcanzó aproximadamente 10 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. La concentración de actividad se ajustó a aproximadamente 50 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ mediante la adición de HCl 0.05 M.

Se mezclaron 190 μL de NaOH 1 M con 10 μL del Y-90 (preparado anteriormente) en un tubo de microcentrifuga cónico de tapón de rosca pequeño. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer.

Ejemplo D (Comparativo): Administración de la composición del Ejemplo C a músculo de ratón y rodilla de rata

10 Se inyectaron, alojaron, sacrificaron y analizaron seis ratones macho BALB/c y seis ratas Sprague Dawley macho de la manera del Ejemplo 2 usando 20 μL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo C. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 18, se indica el porcentaje promedio de dosis inyectada (% DI) en cada tejido/muestra.

Tabla 18. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Y-90

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.1	--	--	--
Sangre calculada	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.2	0.2	0.4	--	--	--
Esqueleto calculado	--	--	--	4.9	5.1	7.8

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.1	--	--	--
Músculo calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.2	0.3	0.4	0.3	0.2	0.3
Bazo	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
Riñón	0.2	0.2	0.4	0.2	0.1	0.1
Intestino delgado	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0
Cadáver	4.1	7.8	6.2	--	--	--
Pierna (incluyendo sitio de inyección)	92.0	87.5	85.9	91.7	90.8	84.7
Orina/Heces	3.2	3.9	5.5	2.9	3.8	7.2

Ejemplo E (Comparativo): Preparación de la composición (Y-90, Na₂CO₃ 1 M)

5 Se recibió Y-90 de Perkin Elmer como cloruro de itrio en un volumen mínimo de HCl 0.05M. La actividad se midió hasta que alcanzó aproximadamente 10 mCi usando un calibrador de dosis Capintec CRC-55. La concentración de actividad se ajustó a aproximadamente 50 µCi/µL mediante la adición de HCl 0.05 M.

Se mezclaron 190 µl de Na₂CO₃ 1 M con 10 µL del Y-90 (preparado anteriormente) en un tubo de microcentrífuga cónico de tapón de rosca pequeño. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer.

Ejemplo F (Comparativo): Administración de la composición del Ejemplo C a músculo de ratón y rodilla de rata

10 Seis ratones macho BALB/c y seis ratas Sprague Dawley macho se inyectaron, alojaron, sacrificaron y analizaron cada uno de la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo E. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 19, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada (% DI) en cada tejido/muestra.

Tabla 19. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Y-90

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Sangre	0.0	0.0	0.1	--	--	--
Sangre calculada	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0

ES 2 671 622 T3

	Ratones			Ratas		
	6 días	8 días	11 días	6 días	8 días	11 días
Pulmón	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
Fémur izquierdo	0.3	0.7	0.9	--	--	--
Esqueleto calculado	--	--	--	16.0	16.8	20.9
Muslo izquierdo	0.0	0.0	0.1	--	--	--
Músculo calculado	--	--	--	0.0	0.0	0.0
Hígado	0.5	1.2	0.9	3.2	1.2	1.3
Bazo	0.0	0.1	0.1	0.4	0.2	0.1
Riñón	0.5	0.6	0.7	0.5	0.4	0.6
Intestino delgado	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
Intestino grueso	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0
Estómago	0.0	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
Cadáver	8.3	15.7	15.8	--	--	--
Pierna (incluye sitio de inyección)	83.5	71.6	70.7	69.0	70.2	60.5
Orina/Heces	6.7	9.8	10.1	10.6	10.9	16.4

Ejemplo G (Comparativo): Cloruro de Ho-166

5 El Ho-166 en 0.1M HCl se obtuvo de MURR. El pH se midió con papel para pH que mostró un pH de aproximadamente 1. Se usó un taladro en miniatura para crear un orificio en el fémur de una rata Sprague Dawley anestesiada. Se utilizó una bomba en miniatura para administrar 3 µL de solución Ho-166 en el orificio creado por el taladro. Dos horas después de la inyección de la dosis, la rata se sacrificó y diseccionó. La cantidad de actividad encontrada en el sitio de inyección fue del 5% de la dosis inyectada. El 52% de la dosis se encontró en el hígado y el 23% de la dosis se encontró en el resto del hueso.

Ejemplo H (Comparativo): Preparación de la composición (Sm-153-DOTMP)

10 Se obtuvo Sm-153 en HCl 0.1 M de MURR. El complejo formado entre Sm-153 y DOTMP se preparó combinando 5 µL de Sm-153 con 5.6 µL de una solución que contenía 13 mg/mL de DOTMP (previamente ajustado a pH 7-8) y 4 µL de agua. Se añadieron 5 µL adicionales de solución DOTMP para obtener altos rendimientos complejos. La cantidad de Sm encontrada como un complejo fue del 99% mediante cromatografía de intercambio iónico. El DOTMP fue preparado y purificado por técnicas sintéticas conocidas. El quelante tenía una pureza superior al 99%.

15 Se usó un taladro en miniatura para crear un orificio en el fémur de una rata Sprague Dawley anestesiada. Se utilizó una bomba en miniatura para administrar 2 µL de solución Sm-153-DOTMP en el orificio creado por el taladro. Dos horas después de la inyección de la dosis, la rata se sacrificó y diseccionó. La cantidad de actividad encontrada en el sitio de inyección fue del 9% de la dosis inyectada y alrededor del 20% se encontró en el resto del hueso. Se encontró un promedio del 65% de la dosis inyectada en la orina.

ES 2 671 622 T3

Ejemplo I (Comparativo): Preparación de la composición (Ho-166, NaOH 1 M, FeCl₃) y administración a músculo de ratón

5 El Ho-166 se recibió de MURR como cloruro de holmio en 850 µL de HCl 0.05 M. La actividad se midió hasta que alcanzó 1 mCi usando un calibrador de dosis de Capintec CRC. Para aumentar la concentración de la dosis, la solución se colocó en un bloque calefactor a aproximadamente 90°C para evaporar el exceso de líquido. Después de 40 minutos, la solución se retiró del calor y se extrajeron 50 µl y se colocaron en un tubo de microcentrífuga cónico de tapón de rosca pequeño. La actividad de la alícuota medida fue de 800 µCi. La actividad final fue de 16 µCi por µL.

10 La solución de FeCl₃ se preparó disolviendo 0.0956 gramos de FeCl₃ · 6 H₂O en 20 mililitros de agua destilada. Se mezclaron 27 µL de la solución de Ho-166 preparada anteriormente con 500 µL de la solución de FeCl₃ y se colocaron en un tubo de microcentrífuga cónico de tapón de rosca pequeño. Se añadieron 30 µL de solución de NaOH 1 N con mezcla y la mezcla de reacción se agitó después durante 5 segundos usando un Mini-Vortexer VWR.

15 Se inyectaron y se alojaron dos ratones macho BALB/c cada uno de la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la presente composición. Los animales se sacrificaron a los 3 días y se analizaron de la manera del Ejemplo 2. Aproximadamente el 95.6% de la dosis se encontró en el sitio de la inyección. Sin embargo, se encontró 3.3% en el cadáver (el cadáver se compone de la estructura musculoesquelética restante, órganos reproductivos, piel, cabeza, extremidades y cola), 0.7% en el hígado, 0.3% en la orina/heces, y 0.1% en los riñones.

Ejemplo J (Comparativo): Preparación de la composición (Y-90, NaOH 1 M, FeCl₃) y administración a músculo de ratón

20 Se recibió Y-90 de Perkin Elmer como cloruro de itrio en un volumen mínimo de HCl 0.05 M. La actividad se ajustó a aproximadamente 200 µCi/µL mediante la adición de 11 µL de HCl 0.05 M a 1 µL de Y-90. La actividad se midió hasta que alcanzó 2500 µCi usando un calibrador de dosis de Capintec CRC.

25 La solución de FeCl₃ se preparó disolviendo 0.0956 gramos de FeCl₃ · 6 H₂O en 20 mililitros de agua destilada. Se mezclaron 27 µL de la solución de Y-90 preparada anteriormente con 500 µL de la solución de FeCl₃ y se colocaron en un tubo de microcentrífuga cónico de tapón de rosca pequeño. Se añadieron 30 µl de solución de NaOH 1 N con mezcla y la mezcla de reacción se agitó luego durante 5 segundos con un Mini-Vortexer VWR. Luego se realizó una etapa de purificación adicional que consistió en colocar el tubo de microcentrífuga en una microcentrífuga Eppendorf durante 5 min a 1600 RPM. Después de la centrifugación, se extrajeron cuidadosamente 450 µL del sobrenadante y se colocaron en un vial separado. La actividad del sobrenadante fue de 24 µCi. Se añadieron 450 µl de solución salina al vial original y se mezcló durante 5 segundos usando un Mini Vortexer.

30 Se inyectaron dos ratones BALB/c machos y se alojaron de la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la presente composición. Los animales se sacrificaron a los 11 días y se analizaron de la manera del Ejemplo 2. Aproximadamente el 94.7% de la dosis se encontró en el sitio de la inyección. Sin embargo, 3.5% se encontró en el cadáver (el cadáver consiste de la estructura musculoesquelética restante, órganos reproductivos, piel, cabeza, extremidades y cola), 1.4% en la orina/heces, 0.1% en el hígado, 0.1% en los riñones, y 0.1% en el fémur izquierdo.

Ejemplo K (Comparativo): Preparación de la composición (Sn-117m-DTPA)

35 Se mezclaron 342 µL de una solución de ácido 50 mM dietilentriaminopentaacético (DTPA) en un tubo de microcentrífuga de tapón de rosca con 20 µL de solución de Sn-117m (preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 27). El vial se colocó en una plataforma giratoria durante la noche. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. Se determinó que el rendimiento complejo era del 94% usando una columna de intercambio catiónico (SP Sephadex C-25, Sigma Aldrich).

40 Ejemplo L (Comparativo): Composición del Ejemplo K administrada a rodilla de rata

45 Se inyectaron y alojaron tres ratas Sprague Dawley macho cada una a la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo K. Se sacrificó un animal a los 14 días (aproximadamente 1 vida media) y se sacrificaron dos animales a los 28 días (aproximadamente 2 vidas medias) y se analizaron de la manera del Ejemplo 2. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 20, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada en cada tejido/muestra.

Tabla 20. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Sn-117m

	14 días	28 días
Sangre calculada	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0

ES 2 671 622 T3

	14 días	28 días
Pulmón	0.0	0.0
Esqueleto calculado	28.0	30.0
Músculo calculado	0.3	0.1
Hígado	0.4	0.4
Bazo	0.0	0.0
Riñón	0.4	0.3
Intestino delgado	0.0	0.0
Intestino grueso	0.0	0.0
Estómago	0.0	0.0
Pierna (sitio de inyección)	31.2	22.6
Orina/Heces	39.5	46.6

Ejemplo M (Comparativo): Preparación de la composición (Sn-117m-citrato)

Se mezcló Sn-117m en HCl 4 N con una concentración de actividad de aproximadamente 77 mCi en 10 µL con 190 µL de ácido cítrico 0.1 M. El pH fue 1-2. El pH se ajustó desde la inicial 1-2 a 6-7 usando NH₄OH y NaOH.

5 Ejemplo N (Comparativo): Composición del Ejemplo M administrada a rodilla de rata

Se inyectaron y alojaron dos ratas Sprague Dawley macho a la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo M. Los animales se sacrificaron a los 14 días (aproximadamente 1 vida media) y se analizaron a la manera del Ejemplo 2. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 21, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada en cada tejido/muestra.

10 Tabla 21. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Sn-117m

	14 días
Sangre calculada	0.0
Corazón	0.0
Pulmón	0.0
Esqueleto calculado	22.8
Músculo calculado	0.7
Hígado	0.3
Bazo	0.0

	14 días
Riñón	0.7
Intestino delgado	0.1
Intestino grueso	0.1
Estómago	0.0
Pierna (sitio de inyección)	15.5
Orina/Heces	59.6

Ejemplo O (Comparativo): Preparación de la composición (Sn(II)-117m, 0.01 M SnCl₄, urea 0.45 M calentada 4 h)

- 5 Se obtuvo Sn-117m estannoso [Sn(II)] del Brookhaven National Laboratory con una concentración de actividad de 2 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$. Se combinaron 35 μL de este Sn(II)-117m con 170 μL de urea 1 M, 170 μL de SnCl₄ 0.02 M en HCl 0.05 M en un tubo de microcentrífuga con tapa de rosca. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer. El vial se sujetó entonces sobre un soporte de anillo y se bajó a un vaso de precipitados de 100 mL de agua a aproximadamente 90°C durante 4 horas.

Ejemplo P (Comparativo): Composición del Ejemplo O administrada a rodilla de rata

- 10 Se inyectaron y se alojaron cuatro ratas Sprague Dawley macho cada una a la manera del Ejemplo 2 usando 20 μL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo O. Los animales se sacrificaron a los 14 días (aproximadamente 1 vida media) y a 28 días (aproximadamente 2 vidas medias) y se analizaron de la manera del Ejemplo 2. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 22, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada en cada tejido/muestra.

Tabla 22. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Sn-117m

	14 días	28 días
Sangre calculada	0.0	0.0
Corazón	0.0	0.0
Pulmón	0.0	0.0
Esqueleto calculado	22.4	22.4
Músculo calculado	0.1	0.0
Hígado	0.5	0.3
Bazo	0.0	0.0
Riñón	0.4	0.3
Intestino delgado	0.1	0.0
Intestino grueso	0.2	0.0

	14 días	28 días
Estómago	0.0	0.0
Pierna (sitio de inyección)	48.6	36.3
Orina/Heces	27.7	40.6

Ejemplo Q (Comparativo): Preparación de la composición (Sn-117m, SnCl₄ 0.02 M, NaOH 1 M

5 Se ensayó Sn-117m en HCl 4 N hasta tener una concentración de actividad de 5.1 µCi/µL. 18 µL de este Sn-117m se combinaron con 170 µL de SnCl₄ 0.02 M en HCl 0.05 N en un tubo de microcentrifuga cónico de tapón de rosca pequeño. A esto se añadieron 100 µL de NaOH 1M. La solución se mezcló durante 5 segundos usando un VWR Mini Vortexer.

Ejemplo R (Comparativo): Composición del Ejemplo Q administrada a rodilla de rata

10 Se inyectaron y alojaron dos ratas Sprague Dawley macho cada una a la manera del Ejemplo 2 usando 20 µL de la composición preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Q. Los animales se sacrificaron a los 7 días y se analizaron de la manera del Ejemplo 2. Los datos, que se muestran a continuación en la Tabla 23, indican el porcentaje promedio de dosis inyectada en cada tejido/muestra.

Tabla 23. Porcentaje promedio de dosis inyectada (% ID) de Sn-117m

	7 días
Sangre calculada	0.1
Corazón	0.0
Pulmón	0.0
Esqueleto calculado	6.5
Músculo calculado	0.8
Hígado	0.2
Bazo	0.0
Riñón	0.6
Intestino delgado	0.0
Intestino grueso	0.0
Estómago	0.0
Pierna (sitio de inyección)	74.5
Orina/Heces	17.1

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una composición no sellada, farmacéuticamente aceptable, radiactiva de la fórmula



5 en donde:

Q es un sustrato de un material diferente de la entidad $A_a-B_b-C_c$, en el que dicho sustrato tiene la entidad $A_a-B_b-C_c$ depositada o adherida al mismo; y es un sustrato inyectable o implantable que es farmacéuticamente aceptable o puede recubrirse para ser farmacéuticamente aceptable;

q es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

10 T es un hidróxido de hierro, óxido de hierro, hidróxido de gadolinio u óxido de gadolinio no radioactivo;

t es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

A es $J_v M^*_w(OH)_x(CO_3)_y(AN)_z \cdot nH_2O$, en donde:

J es un ion de metal lantánido capaz de formar compuestos de hidroxicarbonato;

v es mayor o igual que 0;

15 M^* es Sm-153, Ho-166, Y-90 o Lu-177 radiactivo o mezclas de los mismos, en el que habitualmente está presente su respectivo metal no radiactivo del tipo de tierras raras;

w, x e y son cada uno independientemente mayor que 0;

AN es una unidad estructural aniónica farmacéuticamente aceptable; y

z y n son cada uno independientemente mayor o igual que 0;

20 a es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

B es $M^*_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O$, en donde:

M^* es Sm-153, Ho-166, Y-90 o Lu-177 radiactivo o mezclas de los mismos, en el que habitualmente está presente su respectivo metal no radiactivo del tipo de tierras raras;

w, x e y son cada uno independientemente mayor que 0; y

25 n es mayor o igual que 0;

b es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

C es $Sn(L)_u \{M_w(OH)_x(CO_3)_y \cdot nH_2O\}_p$, en donde:

Sn es estaño radioactivo (IV)-117m pero también contiene isótopos de estaño no radioactivos;

30 L es óxido, hidróxido u oxihidróxido hidratado tal que $Sn(L)_u$ es óxido estánnico, hidróxido estánnico u oxihidróxido estánnico hidratados, o mezclas de los mismos;

u es mayor que 0;

M es un metal del tipo de tierras raras, o una mezcla de los mismos, en donde M puede incluir además un metal radiactivo del tipo de tierras raras seleccionado del grupo que consiste en Y-90, Sm-153, Ho-166 o Lu-177, o mezclas de los mismos;

35 w, x e y son cada uno independientemente mayor que 0;

n es mayor o igual que 0; y

p es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

c es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

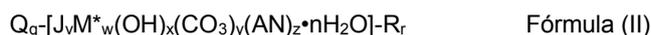
40 R es un recubrimiento que comprende una sustancia de una composición diferente de la entidad $A_a-B_b-C_c$, que cubre $A_a-B_b-C_c$, y si q es 1, también cubre el sustrato Q, y la composición recubierta resultante es farmacéuticamente aceptable para inyección; y

r es igual a 1 o 0, en donde 1 significa que la entidad está presente y 0 significa que la entidad no está presente;

con la condición de que uno y solo uno de a, b y c sean iguales a 1, siendo los otros iguales a 0 (es decir, uno y solo uno de A, B o C está presente); si q o t es igual a 1, entonces el otro es igual a 0 (es decir, solo uno de Q o T puede estar opcionalmente presente); cada uno de u, v, w, x, y y z son de un valor numérico, incluidos los valores fraccionarios, de modo que se alcanza la neutralidad eléctrica; y n es mayor o igual que 0 para proporcionar agua de hidratación opcional.

5

2. La composición de la reivindicación 1, en la que en la fórmula (I) a es igual a 1; y t, b y c son iguales a 0; y está representada por la fórmula:



10 en donde:

Q, J, M*, AN, R, q, v, w, x, y, z y n son como se han definido para la Fórmula (I) en la reivindicación 1.

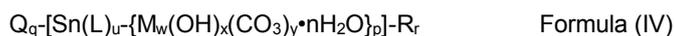
3. La composición de la reivindicación 1, en la que en la fórmula (I) t y b son iguales a 1; y q, a, c y r son cada uno igual a 0, y está representada por la fórmula:



15 en donde:

T, M*, w, x, y y n son como se definen para la Fórmula (I) en la reivindicación 1.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que en la fórmula (I) c es igual a 1; y t, a y b son cada uno igual a 0, y está representada por la fórmula:



20 en donde:

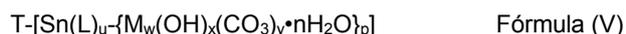
Q, Sn, L, M, R, q, u, w, x, y, n, p y r son como se definen para la Fórmula (I) en la reivindicación 1.

5. La composición de la reivindicación 4, en la que q, y r, cada uno igual a 0, p es igual a 0 o 1; y

Sn, L y u son como se definen para la Fórmula (I) en la Reivindicación 1.

25

6. La composición de la reivindicación 1, en la que en la fórmula (I) t y c son iguales a 1 y q, a, b y r son iguales a 0, y están representados por la fórmula:



en donde:

T, Sn, L, M, u, w, x, y, n y p son como se definieron para la Fórmula (I) en la reivindicación 1.

7. La composición de la reivindicación 2, en la que el compuesto de fórmula (II) tiene q, v y r todos iguales a 0.

30

8. Una formulación farmacéuticamente aceptable de la composición de fórmula (II) o fórmula (III) como se define en la reivindicación 2 o reivindicación 3, o una composición de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que comprende un líquido farmacéuticamente aceptable adecuado para inyección.

9. Una formulación farmacéuticamente aceptable de la composición de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en la que q es 1, que está como recubrimiento sobre una cánula endoluminal y es adecuada para la implantación.

35

10. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 8, de la composición de Fórmula (II) o Fórmula (III) como se define en la reivindicación 2 o la reivindicación 3, para uso en la ablación de una masa de tejido infecciosa o cancerosa no deseada en un animal o ser humano que necesite tal tratamiento.

11. Una formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el uso es mediante una inyección o inyecciones múltiples en una masa de tejido indeseada no intracavitaria, en la que la porción de dosis inyectada que permanece en el sitio de inyección es mayor que 98% después de 2 vidas medias de los isótopos radiactivos.

40

12. Una formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la masa de tejido no deseada se selecciona de huesos, próstata, hígado, pulmón, cerebro, mama, cuello uterino y cánceres de piel; u osteomielitis.

13. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 8 de una composición de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 para uso en la ablación de una masa de tejido indeseada de células enfermas de artritis en un animal o ser humano que necesita dicho tratamiento.

45

14. Una formulación para uso de acuerdo con la reivindicación 13 en donde el uso es mediante una inyección o inyecciones múltiples en las células enfermas en la cavidad sinovial en donde la porción de dosis inyectada que permanece en el sitio de inyección es mayor que 98% después de 2 vidas medias de los isótopos radiactivos.
- 5 15. Un procedimiento para preparar la composición de Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que comprende un procedimiento de precipitación homogénea en donde: una sal radiactiva de Sn(IV)-117m y/o una sal de metal radiactivo seleccionada de Sm-153, Ho-166, Y-90 y Lu-177 se hacen reaccionar ya sea (a) en presencia de urea a temperaturas superiores a aproximadamente 80°C, o (b) mediante catálisis enzimática usando ureasa a aproximadamente temperatura ambiente; ambas reacciones en una solución acuosa, en donde la sal no radioactiva también puede estar presente, y opcionalmente, la solución puede contener hierro o sal de gadolinio no radioactivo.