

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 702**

51 Int. Cl.:

G21G 1/00 (2006.01)
A61K 49/18 (2006.01)
A61K 51/12 (2006.01)
G01N 33/60 (2006.01)
G01T 1/164 (2006.01)
G21G 1/06 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2007 PCT/IB2007/002307**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2008 WO08017944**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2007 E 07804745 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2054894**

54 Título: **Aparato y procedimiento de composición para su uso en la formación de imágenes**

30 Prioridad:

11.08.2006 US 503418

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.06.2018

73 Titular/es:

BIOCOMPATIBLES UK LIMITED (100.0%)
Chapman House Farnham Business Park
Weydon Lane Farnham
Surrey GU9 8QL, GB

72 Inventor/es:

SIMPSON, THOMAS, J. y
HAGERMAN, JIM

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 671 702 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

Aparato y procedimiento de composición para su uso en la formación de imágenes

5 Campo

La materia objeto de la presente invención se refiere a sistemas de formación de imágenes, tales como sistemas de imagen por resonancia magnética (MRI), y más particularmente a elementos detectables y materiales radiactivos para su uso en sistemas de imagen y en terapia.

10

Antecedentes

Las micropartículas radiactivas infundidas en un sujeto, tal como un ser humano, y destinadas a la administración a un órgano enfermo particular pueden quedar atrapadas en órganos distintos del órgano enfermo. Por ejemplo, las
15 microesferas radiactivas infundidas en un sujeto y destinadas a la administración a un hígado humano pueden quedar atrapadas en los pulmones del sujeto. El atrapamiento de microesferas en los pulmones se conoce como "derivación pulmonar". Al menos dos problemas resultan de una "derivación pulmonar". En primer lugar, la dosis de radiación administrada al órgano enfermo es menor a la prevista, por lo que el tratamiento puede fallar. En segundo lugar, la radiación emitida por las micropartículas radiactivas atrapadas en los pulmones puede dañar gravemente
20 los pulmones. Comprender la distribución final de las microesferas radiactivas en la vasculatura de un sujeto antes del tratamiento o durante el tratamiento puede mejorar los resultados del tratamiento y prevenir un fallo potencialmente catastrófico del tratamiento.

Breve descripción de los dibujos

25

La figura 1(a) es una ilustración de una composición que comprende una micropartícula que incluye un isótopo radiactivo y un elemento registrable en imágenes de acuerdo con algunas realizaciones.

La figura 1(b) es una ilustración de una composición que comprende una micropartícula que incluye un isótopo radiactivo y un dopante incluido en la micropartícula de acuerdo con algunas realizaciones.

30

La figura 2 es un diagrama de flujo de un procedimiento para formar una micropartícula que incluye un isótopo paramagnético enriquecido y un isótopo radiactivo de acuerdo con algunas realizaciones.

La figura 3 es un diagrama de flujo de un procedimiento para formar una micropartícula que incluye un isótopo paramagnético enriquecido e Y-90 de acuerdo con algunas realizaciones.

35

La figura 4 es un diagrama de flujo de un procedimiento para seleccionar materiales y formar una composición a partir de los materiales seleccionados de acuerdo con algunas realizaciones.

La figura 5(a) es un diagrama de bloques de un aparato que incluye un sistema de imagen, una micropartícula radiactiva, mostrada en la figura 1(a) y la figura 1(b) y un isótopo paramagnético enriquecido de acuerdo con algunas realizaciones.

40

La figura 5(b) es un diagrama de bloques de un aparato que incluye un sistema de imagen, una micropartícula que no es radiactiva y un isótopo paramagnético enriquecido de acuerdo con algunas realizaciones.

La figura 6 es un diagrama de flujo de un procedimiento para tratar una enfermedad y analizar una patología de acuerdo con algunas realizaciones.

La figura 7 es un diagrama de flujo de un procedimiento para analizar una patología en un sujeto después de la infusión de un material detectable en el sujeto de acuerdo con algunas realizaciones.

45

La figura 8 es un diagrama de flujo de un procedimiento para analizar una patología en un sujeto después de la infusión de un isótopo paramagnético enriquecido en el sujeto de acuerdo con algunas realizaciones.

Descripción

50

La presente invención, según se reivindica, está limitada a la materia objeto de las reivindicaciones independientes 1, 8, 11 y 12 y no incluye otras variantes o realizaciones descritas en el presente documento.

La figura 1(a) es una ilustración de una composición 100 que comprende una micropartícula 102 que incluye un isótopo radiactivo 104 y un elemento registrable en imágenes 106 de acuerdo con algunas realizaciones. La

55

micropartícula 102 que incluye el isótopo radiactivo 104 y el elemento registrable en imágenes 106 es adecuada para su uso en relación con el tratamiento de una enfermedad y la formación de imágenes. Por ejemplo, el isótopo radiactivo 104 se puede usar en tratamientos contra el cáncer, y el elemento registrable en imágenes 106 se puede usar para identificar la ubicación de la micropartícula 102 en un sujeto, tal como un paciente con cáncer, después de la infusión. Los pacientes incluyen animales, tales como mamíferos, incluidos los seres humanos. La infusión incluye

60

la infusión por medio de un catéter o inyección con una jeringa. Los métodos de infusión se muestran y se describen

en la patente de Estados Unidos 4.745.907. El elemento registrable en imágenes 106 también es adecuado para su uso como herramienta de diagnóstico en evaluaciones de pretratamiento o junto con el tratamiento de una enfermedad.

- 5 Por ejemplo, el elemento registrable en imágenes 106 se puede usar para determinar la distribución de las micropartículas 102 dentro de un sujeto después de la infusión. En aplicaciones en las que las micropartículas infundidas están destinadas a la administración a un hígado humano, el porcentaje aproximado de micropartículas administradas al pulmón, que a veces se denomina "derivación pulmonar", se puede determinar a través de la formación de imágenes. La "derivación pulmonar" puede variar entre las personas. Por lo tanto, la información de la
- 10 "derivación pulmonar" obtenida a través de la infusión y la formación de imágenes previas al tratamiento a un nivel de dosificación radiactivo sustancialmente nulo se puede usar para personalizar un tratamiento para un individuo en particular. La información también se puede usar para determinar la dosis de radiación administrada al tejido enfermo frente a la dosis de radiación administrada al tejido sano en un órgano diana que también es útil en la planificación del tratamiento. En una realización, el órgano diana es un hígado humano.

- 15 La micropartícula 102 no está limitada a una forma o tamaño particulares. La forma de la micropartícula 102 se selecciona por compatibilidad con la aplicación en la que se emplea la micropartícula 102. Por ejemplo, en aplicaciones de evaluación de pretratamiento, la forma de la micropartícula 102 se selecciona para que sea sustancialmente la misma que la forma de la micropartícula utilizada en el tratamiento. En algunas realizaciones, tales como realizaciones adecuadas para su uso en relación con tratamientos contra el cáncer, la micropartícula 102 es sustancialmente esférica.

- La micropartícula 102 tiene un tamaño del orden de micrómetros y puede variar desde una fracción de un micrómetro a miles de micrómetros. El tamaño de la micropartícula se selecciona por compatibilidad con la
- 25 aplicación prevista. Por ejemplo, una micropartícula ejemplar adecuada para su uso en relación con un tratamiento contra el cáncer, tal como un tratamiento para el cáncer de hígado, puede tener un diámetro de entre aproximadamente 0,1 micrómetro y aproximadamente 1000 micrómetros. Para aplicaciones de pretratamiento, tales como evaluaciones de pretratamiento realizadas en animales, incluyendo seres humanos, la micropartícula 102 es sustancialmente esférica y tiene un diámetro sustancialmente igual al diámetro de las microesferas usadas en el
- 30 tratamiento. Para aplicaciones de diagnóstico, el tamaño de la micropartícula se selecciona para lograr los resultados deseados de la aplicación prevista.

- Un isótopo radiactivo de un elemento es una forma del elemento que tiene un núcleo inestable que se estabiliza emitiendo radiación. El isótopo radioactivo 104 incluido en la micropartícula 102 no está limitado a un isótopo
- 35 radiactivo particular. Los isótopos radiactivos ejemplares adecuados para su uso en relación con la micropartícula 102 incluyen los siguientes radioisótopos terapéuticos: As-211, P-32, Y-90, Cl-36, Re-186, Re-188, Au-198, Ho-166, I-131, Lu-177, P-33, Pr-147, Sc-47, Sr-89, S-35, I-125, Fe-55 y Pd-103.

- El elemento registrable en imágenes 106 se selecciona por compatibilidad con uno o más sistemas de imágenes.
- 40 Por ejemplo, en algunas realizaciones, el elemento registrable en imágenes 106 se selecciona por compatibilidad con un sistema de imagen por resonancia magnética (MRI). Los materiales ejemplares adecuados para su uso en relación con la formación de imágenes en un sistema de imagen por resonancia magnética (MRI) incluyen materiales paramagnéticos y materiales paramagnéticos enriquecidos o isótopos. En un material paramagnético, los dipolos magnéticos atómicos del material tienen una tendencia a alinearse con un campo magnético externo. Un material
- 45 paramagnético presenta propiedades magnéticas tales como experimentar una fuerza cuando se coloca en un campo magnético. Los materiales paramagnéticos ejemplares adecuados para su uso en relación con la formación de la composición 100 incluyen H-1, He-3, Li-7, B-7, B-9, N-15, O-17, F-19, Mg-27, Al-27, Si-29, S-33, Cl-37, Ca-43, Ti-47, V-51, Cr-53, Mn-55, Fe-57, Ni-61, Cu-63, Zn-67, Ga-69, Ge-73, Kr-83, Sr-87, Y-89, Zr-91, Mo-95, Mo-97, Ru-99, Rh-103, Pd-105, Cd-111, Sn-115, Te-125, I-127, Ba-135, Ba-137, Xe-129, Xe-131, Nd-145, Gd-155, Dy-161, Er-
- 50 167, Yb-171, W-183, Os-187, Pt-195, Hg-199, Tl-205, Pb-207, Pt-198, y H-2. El elemento registrable en imágenes 106 puede incorporarse en micropartículas que incluyen las descritas en la patente de Estados Unidos 4.789.501 titulada Glass Microspheres, la patente de Estados Unidos 5.011.677 titulada Radioactive Glass Microspheres, la patente de Estados Unidos 5.011.797 titulada Composition and Method for Radiation Synovectomy of Arthritic Joints, la patente de Estados Unidos 5.039.326 titulada Composition and Method for Radiation
- 55 Synovectomy of Arthritic Joints, la patente de Estados Unidos 5.302.369 titulada Microspheres for Radiation Therapy, la patente de Estados Unidos 6.379.648 titulada Biodegradable Glass Compositions and Methods for Radiation Therapy, y la patente de Estados Unidos 5.885.547 titulada Particulate Material.

- Las microesferas o micropartículas, en algunas realizaciones, incluyen esencialmente microesferas de vidrio libres
- 60 de huecos, microcubiertas, es decir, microesferas que tienen un núcleo hueco, o microesferas de vidrio que tienen

una estructura "tipo espuma" donde la microesfera tiene una pluralidad de células huecas. Las microesferas o micropartículas no están limitadas a una forma particular. En algunas realizaciones, las microesferas o micropartículas son sustancialmente esféricas, es decir, no hay bordes o puntas afilados que causen que la microesfera se aloje en una ubicación distinta a la deseada. Por lo tanto, se considerará que las partículas

5 elipsoidales y otras partículas de forma similar que no tienen bordes o puntas afilados tienen una forma sustancialmente esférica. Las microesferas se pueden procesar para tener un tamaño que sea apropiado para la aplicación terapéutica.

Las microesferas o micropartículas se pueden preparar a partir de una mezcla homogénea de polvos (es decir, el

10 lote) que se funde para formar la composición de vidrio deseada. Los compuestos químicos exactos o las materias primas utilizadas para el lote no son críticos siempre que proporcionen los óxidos necesarios en la proporción correcta para la composición fundida que se está preparando. Después de una mezcla seca o húmeda de los polvos para obtener una mezcla homogénea, la mezcla puede colocarse en un crisol para la fusión. El crisol que contiene el

15 lote en polvo se coloca en un horno que se calienta de aproximadamente 1500 °C a aproximadamente 1600 °C, dependiendo de la composición. En este intervalo de temperatura, el lote se funde para formar un líquido que se agita varias veces para mejorar su homogeneidad química. La masa fundida debe permanecer de aproximadamente 1500 °C a aproximadamente 1600 °C hasta que se disuelva todo el material sólido en el lote. Cuando se completa la fusión y la agitación, el crisol se retira del horno y la masa fundida se templea en un vidrio vertiendo la masa fundida sobre una placa de acero fría o en agua limpia. Este procedimiento descompone el vidrio en fragmentos que facilitan

20 y simplifican el aplastamiento del vidrio a un polvo fino.

En algunas realizaciones, el vidrio templado y roto se tritura a partículas de malla de aproximadamente menos 100 usando un mortero y mano de mortero. El material de malla menos 100 se muele hasta que pasa un tamiz de malla 400. Las partículas se forman en microesferas de vidrio introduciendo las partículas de malla 400 en una llama de

25 gas/oxígeno donde se funden y se forma una gota esférica de líquido mediante tensión superficial. Las pequeñas gotas se enfrían rápidamente antes de tocar cualquier objeto sólido, de modo que su forma esférica se conserva en el producto sólido.

En algunas realizaciones, justo antes de la esferoidización, el polvo de malla 400 se vuelve a cribar a través de un

30 tamiz de malla 400 para destruir un gran aglomerado que pueda haberse formado durante el almacenamiento. El polvo se coloca entonces en un alimentador vibratorio ubicado encima del quemador de gas/oxígeno. El polvo se hace vibrar lentamente en un tubo de vidrio vertical que guía las partículas de polvo que caen directamente a la llama caliente de un quemador de gas/oxígeno. La llama del quemador se dirige a un recipiente de metal que atrapa las pequeñas perlas de vidrio a medida que son expulsadas de la llama. El recipiente debe ser lo suficientemente

35 grande para que las esferas fundidas se enfríen y se vuelvan rígidas antes de golpear cualquier superficie sólida del recipiente colector.

Después de la esferoidización, las esferas de vidrio se recogen y se vuelven a cribar. Después del cribado, las esferas se examinan con un microscopio óptico y luego se lavan con un ácido débil (HCl, por ejemplo), se filtran y se

40 lavan varias veces con acetona de grado reactivo. Las esferas lavadas se calientan entonces en un horno en aire de 500 grados a 600 grados C durante 2-6 horas para destruir cualquier material orgánico. Las esferas de vidrio se examinan en un microscopio electrónico de barrido para evaluar el intervalo de tamaño y la forma de las esferas.

Un material paramagnético enriquecido es un material paramagnético en el que la concentración de uno o más

45 isótopos del material paramagnético se ha aumentado por encima de la concentración de origen natural. Por ejemplo, la concentración de origen natural de Gd-155 es de aproximadamente el 14,8 % en la naturaleza. Gd-155 se enriquece cuando la concentración se aumenta a una concentración mayor de aproximadamente el 14,8 %. Los procedimientos de enriquecimiento conocidos por los expertos en la técnica de física nuclear y química y adecuados para su uso en relación con la formación de la composición 100 incluyen difusión gaseosa, separación química,

50 separación electromagnética y separación por láser. La preparación de la composición 100 no está limitada a un procedimiento particular de enriquecimiento o separación de isótopos. El procedimiento de enriquecimiento se selecciona por compatibilidad con los materiales seleccionados a enriquecer y para lograr el nivel de enriquecimiento deseado.

El grado de enriquecimiento del elemento registrable en imágenes 106 no está limitado a un valor particular. Un

55 mayor nivel de enriquecimiento da como resultado un aumento de la intensidad de señal y una imagen de mayor resolución. Para aumentar la intensidad de señal para imágenes por resonancia magnética, el Fe-57 está enriquecido para reducir las impurezas radiactivas, Fe-54 y Fe-58 se eliminan sustancialmente. Fe-54 puede convertirse en una impureza radioactiva con una sola captura de neutrones. Fe-58 puede convertirse en una

60 impureza radioactiva con una sola captura de neutrones. En algunas realizaciones, el elemento registrable en

imágenes 106 está enriquecido a una concentración de aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, Fe-57 está enriquecido a una concentración mayor de aproximadamente el 92 %. En algunas realizaciones, Fe-57 está enriquecido a una concentración de aproximadamente el 92,88 %. El enriquecimiento de Fe-57 a una concentración superior al 90 % aumenta la intensidad de señal en comparación con el enriquecimiento a una concentración de menos de aproximadamente el 90 %. En combinación con el aumento de la concentración del isótopo deseado para aumentar la resolución de formación de imágenes, es deseable reducir la concentración de isótopos no enriquecidos a sustancialmente cero. Esto reduce la probabilidad de producir isótopos dañinos cuando se activa la micropartícula 102. Un isótopo dañino es un isótopo que es dañino para un sujeto o disminuye la señal del elemento enriquecido.

10 También se describen en el presente documento sistemas en los que el elemento registrable en imágenes 106 incluye un material radiopaco. Un material radiopaco es un material que es sustancialmente opaco al menos a cierto intervalo de frecuencias en el espectro electromagnético. Pb es un material radiopaco ejemplar adecuado para su uso como el elemento registrable en imágenes 106 en una micropartícula 102. Pb es sustancialmente opaco a los rayos X. Los materiales radiopacos, tal como Pb, se pueden formar en imágenes usando tomografía asistida por ordenador (TC), fluoroscopia y rayos X. El elemento registrable en imágenes 106 puede incluir Pb-206. Otros materiales radiopacos incluyen isótopos enriquecidos de Pb-207, Hg-198, Hg-199, Hg-200, Pt-195, Pt-198, Os-187, W-182, W-183, Yb-170, Yb-171, Yb-172, Er-166, Er-177, Dy-160, Dy-161, Dy-162, Dy-163, Gd-154, Gd-155, Gd-156, Cd-110, Cd-111, Sn-114, Sn-115, I-127, Ba-134, Ba-135, Ba-137, Ca-42, Ca-43, Mn-55, Fe-56, Fe-57, Ni-60, Ni-61, Zn-66, Zn-67, Zr-90, Zr-91, Mo-94, Mo-95, Mo-96, Mo-97, Ru-98, Ru-100, Rh-103, Pd-104 y Pd-105.

20 Pb-206 es un isótopo radiopaco que podría usarse como el elemento detectable 106 en una composición 100. Pb-206 es aproximadamente de un 24% abundante en la naturaleza. Pb-206 está a tres capturas de neutrones de ser Pb-209, que es la primera impureza radiactiva significativa. Las secciones transversales de absorción de neutrones para Pb-206, Pb-207 y Pb-208 son bajas, por lo que la probabilidad de que la captura de neutrones cause una impureza radioactiva dañina es baja. Aunque Pb-207 tiene un estado metaestable, Pb-207 también tiene una corta vida media de aproximadamente 0,8 segundos. La corta vida media hace que el estado metaestable sea sustancialmente inofensivo. Pb-204 es un 1,4 % abundante y debe eliminarse porque una sola captura de neutrones producirá Pb-205, que es una impureza radioactiva con una vida media larga. El enriquecimiento de Pb-206 elimina sustancialmente los isótopos no deseados, Pb-204, Pb-207 y Pb-208, y por lo tanto evita la producción de impurezas radiactivas durante el proceso de activación.

La figura 1(b) es una ilustración de una composición 150 que comprende un material 152 que incluye un isótopo radiactivo 1.04, y un dopante 156 incluido en el material de acuerdo con algunas realizaciones. El material 152 no está limitado a un material particular o material en una forma particular. Los materiales adecuados para su uso en relación con la composición 150 pueden estar en forma de sólidos, líquidos o gases. Un dopante es un segundo material añadido al primer material para cambiar las propiedades del primer material. Por ejemplo, se añade un material paramagnético o isótopo a un sustrato de vidrio o cerámica, tal como una microesfera, para formar una microesfera que tenga propiedades paramagnéticas. En algunas realizaciones, el dopante 156 incluye un isótopo paramagnético enriquecido. Los isótopos paramagnéticos enriquecidos ejemplares adecuados para su uso en relación con la formación del material 152 incluyen H-1, He-3, Li-7, B-7, B-9, N-15, O-17, F-19, Mg-27, Al-27, Si-29, S-33, Cl-37, Ca-43, Ti-47, V-51, Cr-53, Mn-55, Fe-57, Ni-61, Cu-63, Zn-67, Ga-69, Ge-73, Kr-83, Sr-87, Y-89, Zr-91, Mo-95, Mo-97, Ru-99, Rh-103, Pd-105, Cd-111, Sn-115, Te-125, I-127, Ba-135, Ba-137, Xe-129, Xe-131, Nd-145, Gd-155, Dy-161, Er-167, Yb-171, W-183, Os-187, Pt-195, Hg-199, Tl-205, Pb-207, Pt-198 y H-2. El dopante 156 puede incorporarse en micropartículas que incluyen las descritas en la patente de Estados Unidos 4.789.501 titulada Glass Microspheres, la patente de Estados Unidos 5.011.677 titulada Radioactive Glass Microspheres, la patente de Estados Unidos 5.011.797 titulada Composition and Method for Radiation Synovectomy of Arthritic Joints, la patente de Estados Unidos 5.039.326 titulada Composition and Method for Radiation Synovectomy of Arthritic Joints, la patente de Estados Unidos 5.302.369 titulada Microspheres for Radiation Therapy, la patente de Estados Unidos 6.379.648 titulada Biodegradable Glass Compositions and Methods for Radiation Therapy, y la patente de Estados Unidos 5.885.547 titulada Particulate Material. Un procedimiento para fabricar micropartículas o microesferas adecuadas para su uso en relación con la formación del elemento detectable 106 se ha descrito anteriormente.

La figura 2 es un diagrama de flujo de un procedimiento 200 para formar una micropartícula que incluye un isótopo paramagnético enriquecido y un isótopo radiactivo. El procedimiento 200 transforma un isótopo diana en un isótopo radiactivo. Un isótopo objetivo es un isótopo estable que se convierte en un isótopo radiactivo después de absorber una partícula nuclear tal como un neutrón. El procedimiento 200 comprende formar una micropartícula que incluye un isótopo diana y un isótopo paramagnético enriquecido (bloque 202), y transformar el isótopo diana en un isótopo radiactivo (bloque 204). Una micropartícula producida por el procedimiento 200 incluye un isótopo radiactivo y un isótopo paramagnético enriquecido. Por lo tanto, la micropartícula puede tratar simultáneamente tejido enfermo con radiación y registrarse en imágenes por un sistema de formación de imágenes. En algunas realizaciones, al formar

una micropartícula que incluye un isótopo diana y un isótopo paramagnético enriquecido (bloque 202), se selecciona un isótopo que se puede hacer radiactivo a través de la absorción de partículas nucleares como el isótopo diana. Los radioisótopos ejemplares que se pueden producir usando el procedimiento 200 incluyen At-211, P-32, Y-90, Cl-36, Re-186, Re-188, Au-198, Ho-166, I-131, Lu-177, P-33, Pr-147, Sc-47, Sr-89, S-35, I-125, Fe-55 y Pd-103. En algunas realizaciones, al formar la micropartícula que incluye el isótopo diana y un isótopo paramagnético enriquecido, el isótopo paramagnético enriquecido se forma en una superficie de la micropartícula. La superficie es el límite exterior de la micropartícula. Los procedimientos para formar el isótopo paramagnético enriquecido sobre una superficie de una micropartícula incluyen la deposición de vapor químico, implantación de iones y unión química. En algunas realizaciones, al formar la micropartícula que incluye el isótopo diana y el isótopo paramagnético enriquecido, el isótopo paramagnético enriquecido se enriquece a una concentración después del enriquecimiento de al menos aproximadamente el 90 %. El enriquecimiento reduce la probabilidad de formación de isótopos no deseados. En algunas realizaciones, en la transformación del isótopo diana en el isótopo radiactivo, el isótopo diana se transforma en el isótopo radiactivo sin formar un número sustancial de isótopos no deseados. En algunas realizaciones, el procedimiento 200 incluye adicionalmente infundir la micropartícula en tejido vivo para formar una distribución de micropartículas en el tejido vivo y formar imágenes del hidrógeno cerca de las micropartículas.

Los isótopos paramagnéticos enriquecidos ejemplares adecuados para su uso en relación con el procedimiento 200 incluyen H-1, He-3, Li-7, B-7, B-9, N-15, O-17, F-19, Mg-27, Al-27, Si-29, S-33, Cl-37, Ca-43, Ti-47, V-51, Cr-53, Mn-55, Fe-57, Ni-61, Cu-63, Zn-67, Ga-69, Ge-73, Kr-83, Sr-87, Y-89, Zr-91, Mo-95, Mo-97, Ru-99, Rh-103, Pd-105, Cd-111, Sn-115, Te-125, I-127, Ba-135, Ba-137, Xe-129, Xe-131, Nd-145, Gd-155, Dy-161, Er-167, Yb-171, W-183, Os-187, Pt-195, Hg-199, Tl-205, Pb-207, Pt-198 y H-2. Las partículas ejemplares adecuadas para su uso en la irradiación del isótopo diana incluyen neutrones, protones y partículas más pesadas, tales como deuterio+, tritio+ y helio++.

El procedimiento 200 no está limitado a formar partículas de una forma particular. En algunas realizaciones, la formación de la micropartícula que incluye el isótopo diana incluye formar una micropartícula sustancialmente esférica. Las micropartículas sustancialmente esféricas son adecuadas para su uso en relación con el tratamiento de cánceres, tal como el cáncer de hígado.

El procedimiento 200 reduce las impurezas radiactivas mientras se mantiene o aumenta la intensidad de la señal de imagen por resonancia magnética mediante el enriquecimiento del isótopo paramagnético. Si no se reducen las impurezas radioactivas, se puede dañar el tejido mediante la quema por radiación o el daño celular inducido por la radiación, lo que causa cáncer. El procedimiento 200 no está limitado a un grado particular de enriquecimiento. En algunas realizaciones, el dopado de la micropartícula con el isótopo paramagnético enriquecido incluye dopar la micropartícula con un isótopo paramagnético enriquecido que tiene una concentración después del enriquecimiento de al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la transformación del isótopo diana en el isótopo radiactivo incluye transformar el isótopo diana en el isótopo radiactivo sin formar un número sustancial de isótopos de impurezas. El número de isótopos de impurezas es sustancial para un tratamiento en particular cuando el número impide el uso seguro, conveniente y eficaz del tratamiento.

En algunas realizaciones, el procedimiento 200 incluye además infundir la micropartícula en tejido vivo para formar una distribución de micropartículas en el tejido vivo, y formar imágenes del hidrógeno cerca de las micropartículas afectadas por los elementos paramagnéticos en las micropartículas. Los instrumentos de escaneo de imagen por resonancia magnética (MRI) se pueden configurar para medir la respuesta del elemento paramagnético en la micropartícula o para medir la respuesta del hidrógeno adyacente que ha sido afectado por el elemento paramagnético.

La figura 3 es un diagrama de flujo de un procedimiento 300 de formación de una micropartícula que incluye un isótopo paramagnético enriquecido e Y-90 de acuerdo con la invención reivindicada. El procedimiento 300 incluye formar una micropartícula que incluye Y-89 (bloque 302), dopar la micropartícula con un isótopo paramagnético enriquecido (bloque 304) y transformar el Y-89 en Y-90 (bloque 306). En algunas realizaciones, el procedimiento 300 incluye además infundir la micropartícula en tejido vivo, tal como tejido humano, para formar una distribución de micropartículas en el tejido vivo y formar imágenes de la distribución de micropartículas para proporcionar información para analizar la distribución de las micropartículas. Uno de los propósitos del análisis es comprender la distribución y la concentración de micropartículas en un órgano diana. La información de distribución y concentración puede usarse para determinar el nivel de dosificación administrado a las lesiones en un órgano diana, así como al tejido sano en el órgano diana. Esta información de distribución de partículas se puede usar para optimizar el tamaño de la dosis, así como también el número de partículas usadas para administrar la dosis. La distribución de partículas puede usarse posteriormente para determinar las características de dosis de radiación en el tejido. La distribución de partículas también se puede usar para determinar dosis relativas para tejido sano frente a tejido

enfermo. Otro propósito del análisis es comprender la distribución y la concentración de micropartículas en tejidos distintos del órgano diana. La información relacionada con la distribución y la concentración de micropartículas en tejido distinto del órgano diana es útil para determinar si la dosificación prevista se administró a las lesiones en el órgano diana y si se administraron cantidades inaceptables de material a otros órganos. En aún otras realizaciones, la formación de imágenes de la distribución de micropartículas para proporcionar información para analizar la distribución de las micropartículas incluye usar imágenes por resonancia magnética para obtener imágenes de la distribución de micropartículas. En algunas realizaciones, el Y-89 se transforma en Y-90 a través de una reacción (n, gamma) en un reactor nuclear.

- 10 En el procedimiento 300, en algunas realizaciones para microesferas de Y-90 activadas por neutrones, el elemento dopante está enriquecido con isótopos paramagnéticos, tales como Fe-57 o Gd-155. Un resultado del proceso de enriquecimiento es que las impurezas radiactivas, los isótopos distintos de los isótopos paramagnéticos que se activan si están presentes en el momento de la activación, se eliminan sustancialmente. Este procedimiento es efectivo cuando la sección transversal de absorción de neutrones para el isótopo paramagnético en el material dopante está cercana o es inferior a la sección transversal de Y-89, y cuando se requiere más de una captura de neutrones para la creación de una impureza radiactiva.

- 20 Por ejemplo, Gd-155 es un isótopo paramagnético que está a cuatro capturas de neutrones de formar la impureza radioactiva dañina Gd-159. Aunque las secciones transversales de absorción de neutrones para los isótopos de Gd son más superiores a las secciones transversales de absorción de neutrones para Y-89, la probabilidad de cuatro capturas de neutrones es baja en el periodo de tiempo que lleva convertir el Y-89 en Y-90 en un reactor nuclear u otra fuente de neutrones. En otro ejemplo, Fe-57 está a dos capturas de neutrones de formar la impureza radioactiva dañina Fe-59. La sección transversal de absorción de neutrones de Fe-57 y Fe-58 es baja, por lo que la probabilidad de una captura doble de neutrones es baja en el tiempo que lleva producir Y-90 a partir de Y-89 en un reactor nuclear u otra fuente de neutrones.

- 30 Y-89 se transforma en Zr-89 después de una reacción (p, n) y proporciona una señal mejorada en la tomografía por emisión de positrones (PET). En algunas realizaciones, el procedimiento 300 incluye además la transformación de Y-89 en Zr-89 para su uso en relación con la tomografía por emisión de positrones (PET). Otros isótopos de PET útiles que pueden formarse mediante la absorción de una partícula de neutrones incluyen Cu-64 y Zr-89. Los radioisótopos ejemplares adecuados para su uso en relación con el tomógrafo de emisión de positrones (PET) incluyen F-18, I-124 y Sr-85.

- 35 La figura 4 es un diagrama de flujo de un procedimiento 400 para seleccionar materiales y formar una composición a partir de los materiales seleccionados. El procedimiento 400 incluye seleccionar un material paramagnético que requiere más de una captura de neutrones para crear una impureza radioactiva (bloque 402), seleccionar un material que se activa como resultado de la absorción de partículas nucleares antes de que el material paramagnético adquiera dos neutrones (bloque 404), y formar una composición que incluye el material y el material paramagnético (bloque 406). La activación de neutrones es el proceso mediante el cual la radiación de neutrones induce la radioactividad en los materiales. La activación de neutrones se produce cuando los núcleos capturan neutrones libres. Los núcleos se convierten en núcleos más pesados en estados excitados, por lo que el material que incluye los núcleos más pesados se vuelve radiactivo.

- 45 En algunas realizaciones, el procedimiento 400 incluye además introducir la composición en un sujeto, tal como un ser humano. En algunas realizaciones, el procedimiento que incluye introducir la composición en un sujeto incluye además formar una imagen de la composición y el sujeto mediante imágenes por resonancia magnética (MRI). En otras realizaciones, el procedimiento que incluye la introducción de la composición en el sujeto incluye además la formación y el análisis de una imagen de la composición para determinar si una enfermedad está presente en el sujeto. El procedimiento 400 también puede incluir el tratamiento de una enfermedad con la composición y la formación de una imagen de la composición usando un sistema de imagen. En algunas realizaciones, la formación de la composición que incluye el material y el material paramagnético incluye activar la composición a través de la absorción de partículas nucleares.

- 50 La figura 5(a) es un diagrama de bloques de un aparato 500 que incluye un sistema de imagen 502 para formar imágenes de un sujeto 503 y una micropartícula radiactiva 504 adecuada para la infusión en el sujeto 503 para formar imágenes por el sistema de imagen e incluyendo un isótopo paramagnético enriquecido 505 que está enriquecido para reducir la generación de impurezas radiactivas mientras se mantiene o mejora la sensibilidad de la formación de imágenes. El sistema de imagen 502 no está limitado a un tipo particular de sistema de imagen. Los sistemas y procedimientos de imagen ilustrativos adecuados para su uso en relación con el aparato 500 incluyen imagen por resonancia magnética (MRI), tomografía asistida por ordenador (TC), tomografía computarizada por

emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET) y fluoroscopia.

La imagen por resonancia magnética (MRI) incluye el uso de un espectrómetro de resonancia magnética nuclear para producir imágenes electrónicas de átomos y estructuras moleculares en sólidos, incluyendo células humanas, tejidos y órganos. La tomografía asistida por ordenador (TC) incluye la generación de una imagen tridimensional de las partes internas de un sujeto u objeto a partir de una pluralidad de imágenes bidimensionales de rayos X tomadas en torno a un único eje de rotación. La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluye una técnica de imagen tomográfica que utiliza rayos gamma y produce un conjunto de cortes de imagen a través de un sujeto, mostrando la distribución de una partícula radiactiva o radiofarmacéutica. La tomografía por emisión de positrones (PET) incluye la producción de una imagen tridimensional o un mapa de procesos funcionales en el cuerpo. La tomografía de rayos X produce una serie de imágenes de proyección utilizadas para calcular una reconstrucción tridimensional de un objeto. La fluoroscopia incluye la producción de imágenes en tiempo real de las estructuras internas de un sujeto a través del uso de un fluoroscopio. Un fluoroscopio produce imágenes fluorescentes de un paciente en una pantalla fluorescente al obtener imágenes del sujeto usando rayos X.

El aparato 500 no está limitado al uso en relación con un tipo particular de sujeto. Los materiales orgánicos e inorgánicos pueden someterse a la formación de imágenes por el aparato 500. Los sujetos ejemplares también incluyen tejido vivo, incluyendo animales vivos, y tejido muerto, incluyendo tejido conservado y tejido no conservado. El isótopo paramagnético enriquecido no está limitado a un isótopo paramagnético particular. En algunas realizaciones, el isótopo paramagnético enriquecido incluye un material capaz de realizar la activación por neutrones que tiene una primera sección transversal de absorción de neutrones y un isótopo paramagnético que tiene una segunda sección transversal de absorción de neutrones dentro de un factor de aproximadamente 1000 de la primera sección transversal de absorción de neutrones y que requiere más de una captura de neutrones para crear una impureza radioactiva.

La figura 5(b) es un diagrama de bloques de un aparato 506 que incluye el sistema de imagen 502 para formar imágenes del sujeto 503 y una micropartícula 507 adecuada para su infusión en el sujeto 503 para la formación de imágenes por el sistema de imagen 502 y que incluye el isótopo paramagnético enriquecido 505 que está enriquecido para reducir la generación de impurezas radiactivas mientras se mantiene o mejora la sensibilidad de la formación de imágenes. El sistema de imagen 502 no está limitado a un tipo particular de sistema de imagen. Los sistemas y procedimientos de imagen ilustrativos adecuados para su uso en relación con el aparato 506 incluyen imagen por resonancia magnética (MRI), tomografía asistida por ordenador (TC), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET) y fluoroscopia. La micropartícula 507 no es radiactiva.

La figura 6 es un diagrama de flujo de un procedimiento 600 para tratar una enfermedad y analizar una patología de acuerdo con algunas realizaciones. El procedimiento 600 incluye formar un material radiactivo que incluye un elemento detectable (bloque 602), infundir el material radiactivo que incluye el elemento detectable en un sujeto (bloque 604), y tratar una enfermedad en el sujeto con radiación emitida desde el material radiactivo y sustancialmente simultáneamente formar imágenes del elemento detectable (bloque 606). En algunas realizaciones, la formación del material radiactivo que incluye el elemento detectable incluye formar el material radiactivo a través de la activación por absorción de partículas nucleares. En algunas realizaciones, la formación del material radiactivo a través de la activación mediante la absorción de partículas nucleares incluye la formación del material radiactivo mediante la absorción de neutrones, protones, partículas más pesadas que protones, deuterio+, tritio+ o helio++. En algunas realizaciones, la formación de imágenes del elemento detectable incluye la formación de imágenes del elemento detectable usando tomografía asistida por ordenador (CT). En algunas realizaciones, la formación de imágenes del elemento detectable incluye la formación de imágenes del elemento detectable usando fluoroscopia. En algunas realizaciones, la formación de imágenes del elemento detectable incluye la formación de imágenes del elemento detectable usando tomografía por emisión de positrones (PET). En algunas realizaciones, la infusión del material radiactivo que incluye el isótopo paramagnético en el sujeto que tiene la enfermedad incluye infundir el material radiactivo que incluye el isótopo radioactivo en un animal vivo.

La figura 7 es un diagrama de flujo de un procedimiento 700 para analizar una patología en un sujeto después de la infusión de un material detectable en el sujeto de acuerdo con algunas realizaciones. El procedimiento 700 incluye formar un material radiactivo que incluye un elemento detectable (bloque 702), infundir el material radiactivo que incluye el elemento detectable en un sujeto (bloque 704), y analizar una patología en el sujeto mediante el uso sustancialmente simultáneo de una pluralidad de sistemas de imagen (bloque 706). En algunas realizaciones, la formación del material radiactivo que incluye el elemento detectable incluye formar el material radiactivo a través de la activación por absorción de partículas nucleares después de la formación del material radiactivo que incluye elemento detectable.

La figura 8 es un diagrama de flujo de un procedimiento 800 para analizar una patología en un sujeto después de la infusión de un isótopo paramagnético enriquecido en el sujeto de acuerdo con algunas realizaciones. El procedimiento 800 incluye formar un material radiactivo que incluye un isótopo paramagnético enriquecido (bloque 5 802), infundir el material radiactivo que incluye el isótopo paramagnético enriquecido en el sujeto (bloque 804), y analizar una patología en el sujeto mediante el uso sustancialmente simultáneo de un pluralidad de sistemas de imagen (bloque 806). En algunas realizaciones, la formación del material radiactivo que incluye el isótopo paramagnético incluye formar el material radiactivo a través de la activación por absorción de partículas nucleares. En algunas realizaciones, la infusión del material radiactivo que incluye el isótopo paramagnético en el sujeto 10 incluye administrar el material radiactivo que incluye el isótopo paramagnético en forma de una o más microesferas al sujeto donde el sujeto incluye un mamífero. En algunas realizaciones, analizar la patología en el sujeto a través de la formación de imágenes sustancialmente simultánea usando una pluralidad de sistemas de imagen incluye analizar la patología usando imagen por resonancia magnética (MRI) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Los isótopos registrables en imágenes por SPECT ejemplares incluyen Cu-67, Ga-67, Ho-166, In-111, I- 15 123, I-131, Lu-177, Gd-153, Kr-85 y Xe-133.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:
 - 5 una micropartícula que incluye:
un isótopo radioactivo; y
un elemento registrable en imágenes que comprende un material paramagnético enriquecido en el que la concentración de uno o más isótopos del material paramagnético se ha aumentado por encima de la concentración natural;
 - 10 **caracterizado porque:**

el isótopo radioactivo es Y-90, producible por transformación del isótopo diana Y-89 en la micropartícula por activación de neutrones; y
 - 15 se requiere más de una captura de neutrones para la creación de una impureza radiactiva del isótopo paramagnético.
2. La composición de la reivindicación 1, donde el isótopo paramagnético tiene una sección transversal de absorción de neutrones menor que la de Y-89.
- 20 3. La composición de la reivindicación 1, donde el material paramagnético enriquecido se enriquece a una concentración después del enriquecimiento de al menos un 90 %.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la micropartícula
- 25 comprende una microesfera.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el isótopo paramagnético comprende Fe-57, Gd-155 u O-17.
- 30 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores:
donde el elemento registrable en imágenes es un dopante.
7. La composición de cualquier reivindicación anterior, donde el material paramagnético enriquecido se forma sobre la superficie de la micropartícula.
- 35 8. Un procedimiento para preparar una composición que comprende una micropartícula de vidrio, comprendiendo dicho procedimiento:

la formación de una micropartícula que incluye un isótopo diana y un elemento registrable en imágenes que
- 40 comprende un material paramagnético enriquecido en el que la concentración de uno o más isótopos del material paramagnético se ha aumentado por encima de la concentración que se da naturalmente; y
la transformación del isótopo diana en un isótopo radiactivo;
- caracterizado porque**
- 45 el isótopo diana es Y-89 que se transforma en el isótopo radiactivo Y-90 mediante activación de neutrones; y
se requiere más de una captura de neutrones para la creación de una impureza radiactiva del isótopo paramagnético.
- 50 9. El procedimiento de la reivindicación 8, donde la sección transversal de absorción de neutrones para el isótopo paramagnético es menor que la de Y-89.
10. El procedimiento de la reivindicación 8 o 9, donde la formación de la micropartícula que incluye el isótopo diana y el material paramagnético enriquecido comprende:
- 55 la formación del material paramagnético enriquecido en una superficie de la micropartícula.
11. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en terapia.
- 60 12. Un aparato para formar imágenes de una composición como se define en una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 7 que comprende:

un sistema de imagen para formar imágenes de un sujeto; y

- 5 una micropartícula radiactiva como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, adecuada para su infusión en el sujeto para la formación de imágenes mediante el sistema de imagen y que incluye un material paramagnético enriquecido que está enriquecido para reducir la generación de impurezas radiactivas mientras se mantiene o mejora la sensibilidad de la formación de imágenes.

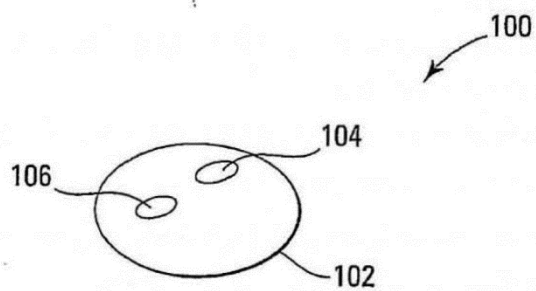


Fig. 1A

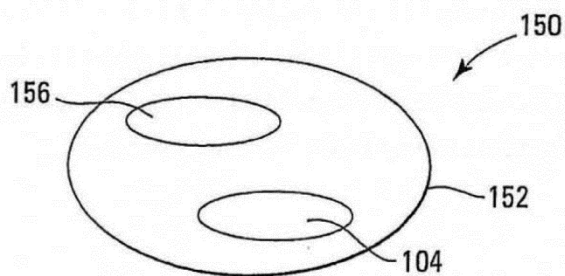


Fig. 1B

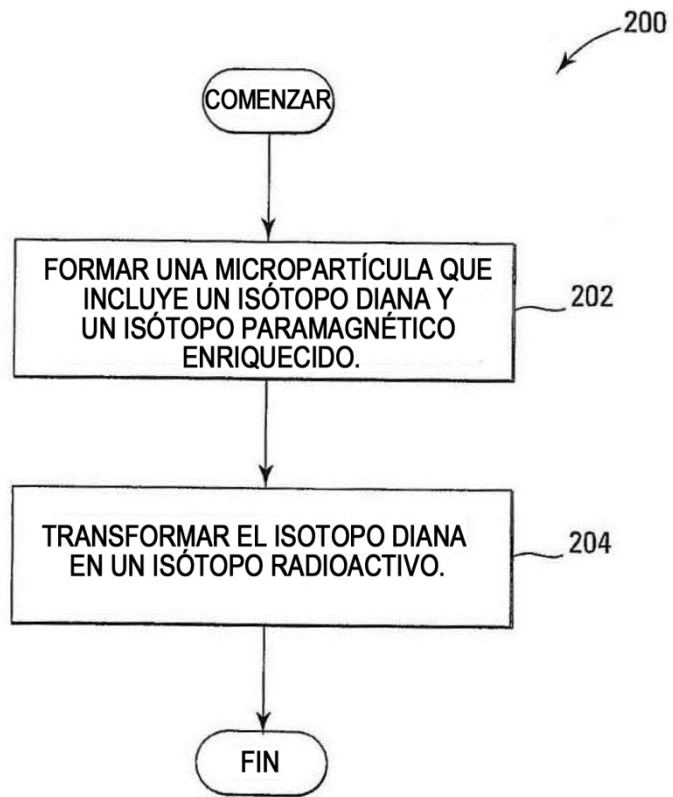


Fig. 2

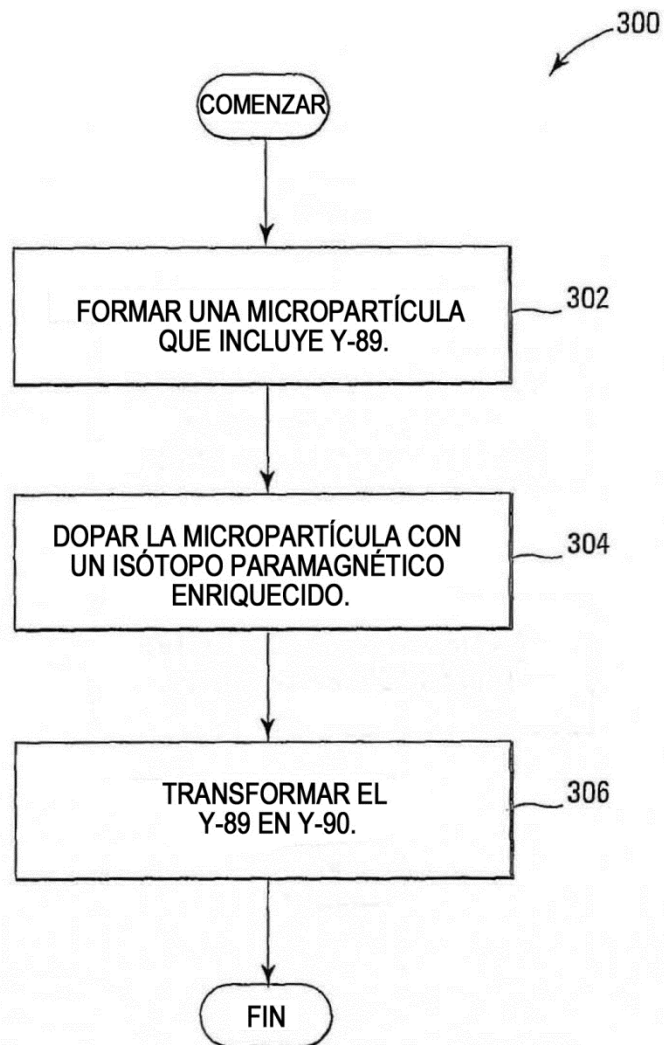


Fig. 3

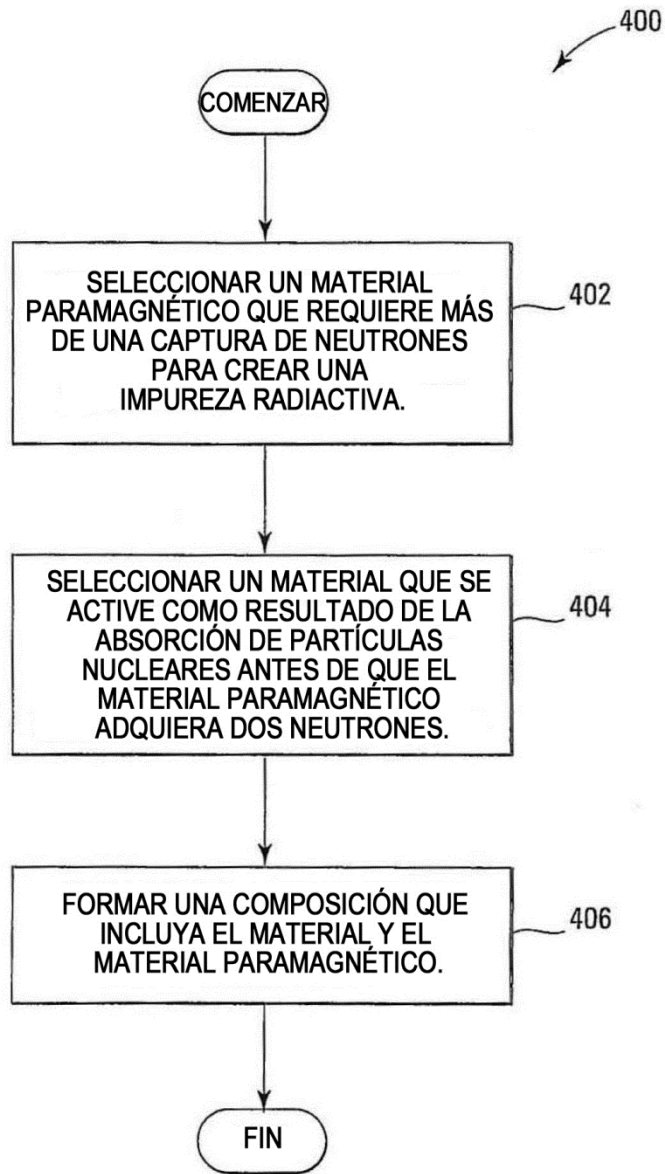


Fig. 4

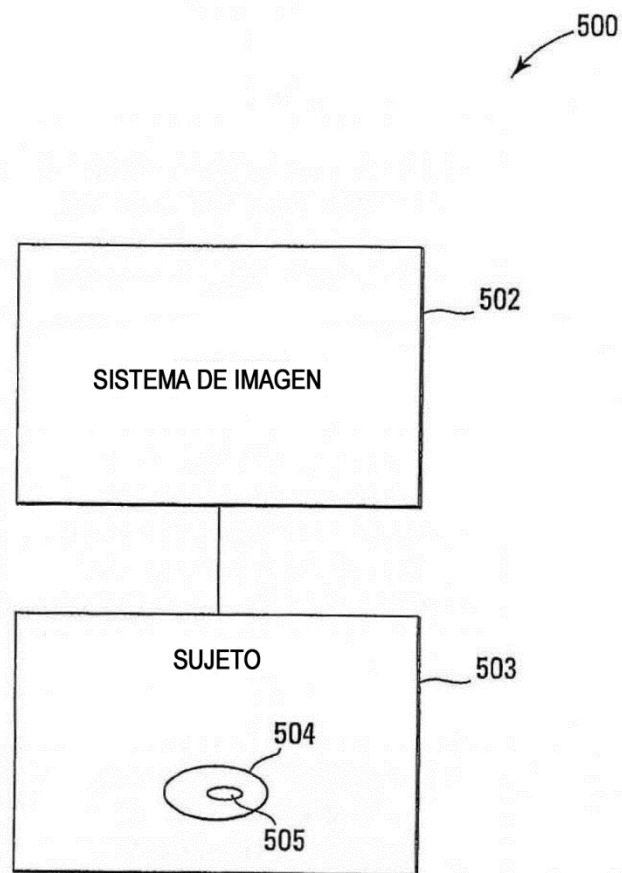


Fig. 5A

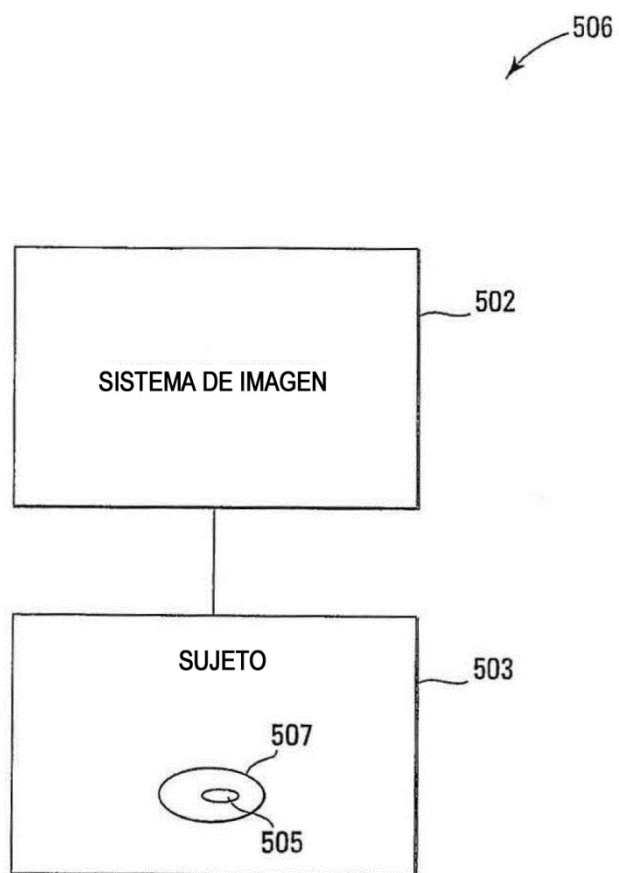


Fig. 5B

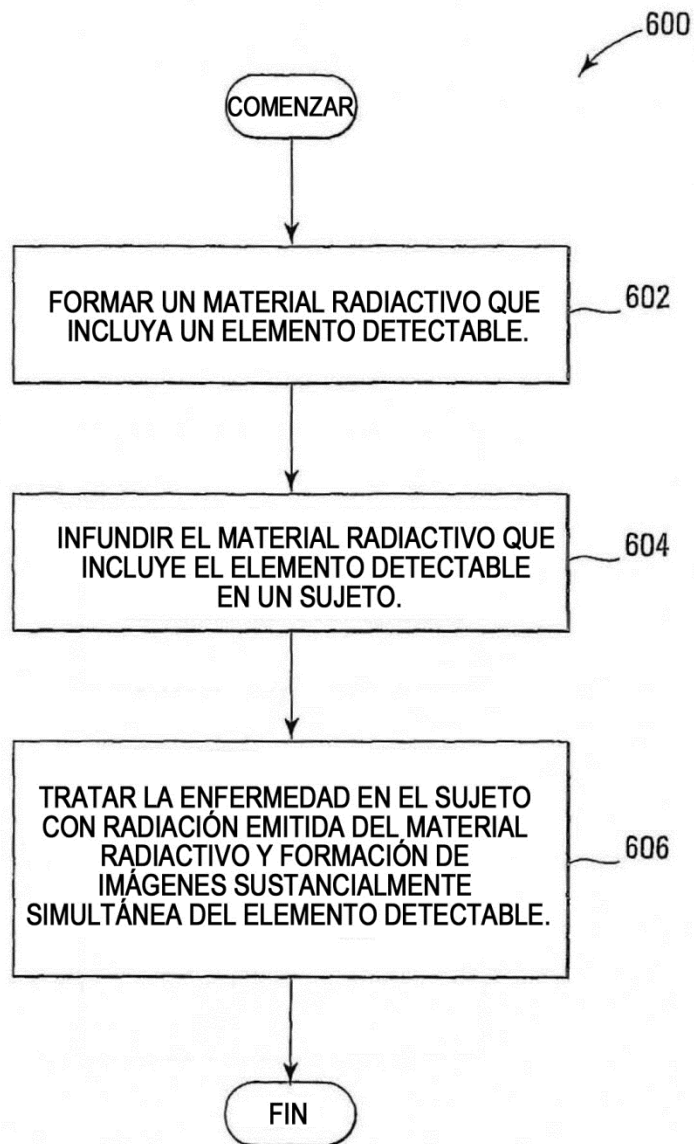


Fig. 6

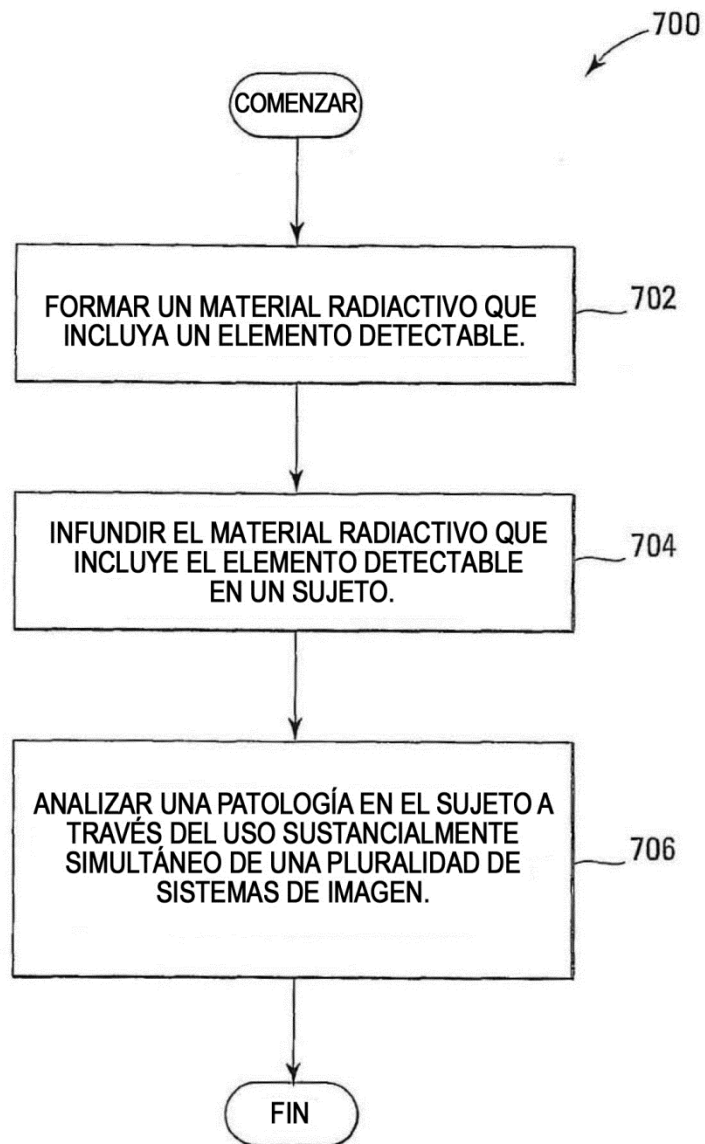


Fig. 7

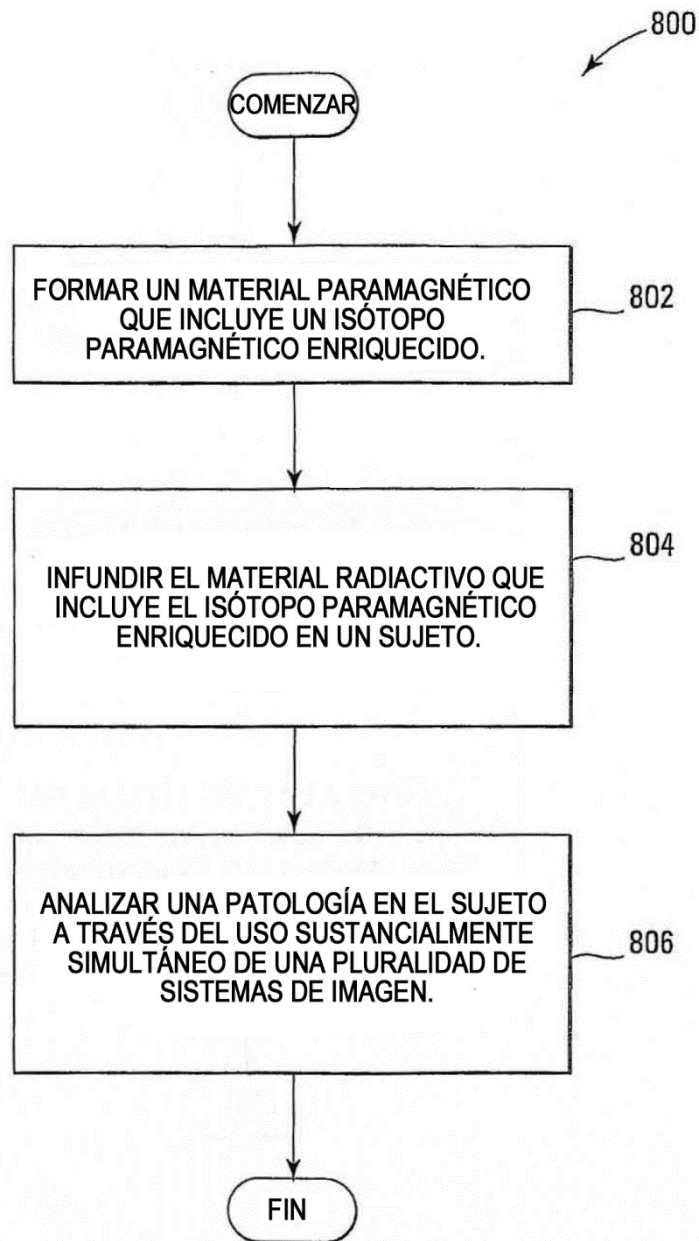


Fig. 8