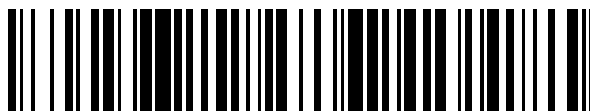


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 383**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 103/30 (2006.01)

A61K 103/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2013 PCT/EP2013/065131**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14012997**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2013 E 13739670 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2874664**

54 Título: **Composición a uso terapéutico que comprende una fase orgánica lipídica y un complejo de tierra rara radioisotópica**

30 Prioridad:

18.07.2012 FR 1256951

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

14.02.2020

73 Titular/es:

CENTRE EUGENE MARQUIS (33.3%)

Rue de Flandre

35000 Rennes, FR;

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE DE CHIMIE (33.3%) y

UNIVERSITÉ DE RENNES I (33.3%)

72 Inventor/es:

LEPAREUR, NICOLAS;

GARIN, ETIENNE;

NOIRET, NICOLAS y

ARDISSON, VALÉRIE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 742 383 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

Composición a uso terapéutico que comprende una fase orgánica lipídica y un complejo de tierra rara radioisotópica

5 1. Campo de la invención

El campo de la invención es el de la formulación de composiciones para uso terapéutico en el hombre.

10 Más precisamente, la invención se refiere a una composición que comprende una fase orgánica lipídica y un complejo de tierra rara radioisotópica.

2. Técnica anterior

15 El cáncer del hígado en el hombre es una patología grave que representa el quinto cáncer más común en el mundo. Su incidencia varía mucho según las regiones del mundo. Afecta más particularmente al sudeste de Asia y África, pero su incidencia en los países desarrollados, y en particular Europa, está en fuerte progresión (E. Garin, P. Bourguet, in *Ell y Gambir* 3ª Ed., Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, Hong-Kong: Churchill-Livingstone, 2004, 473-483).

20 Su pronóstico es extremadamente bajo. Las posibilidades terapéuticas están limitadas por el grado de gravedad de la hepatopatía subyacente y por la extensión intra-hepática de la enfermedad. El trasplante hepático es el único tratamiento realmente curativo que trata el tumor y la enfermedad hepática de manera favorecedora. La resección quirúrgica es también un método quirúrgico eficaz. Es desafortunadamente sólo aplicable a pacientes no cirróticos, lo que presenta menos del 5% de los casos en los países occidentales. En este contexto, dos enfoques terapéuticos parecen los más prometedores: la radioterapia metabólica por vía intra-arterial o intra-tumoral y la quimioembolización arterial.

30 La radioterapia metabólica se utiliza ampliamente en el tratamiento, curativo o paliativo de numerosos cánceres, y en particular del cáncer del hígado. La radioterapia metabólica de los tumores hepáticos se realiza principalmente a través de la arteria hepática. El hígado sano se irriga con sangre y oxígeno al mismo tiempo por la vena porta y la arteria hepática. Sin embargo, en el caso de los tumores, estos últimos, abundantemente vascularizados, se irrigan esencialmente por la arteria hepática, mientras que la irrigación de los tejidos sanos se lleva a cabo al 80% por la vena porta.

35 La quimioembolización arterial se ha desarrollado para mejorar los rendimientos de la radioterapia metabólica. Esta técnica consiste en inyectar en la arteria hepática del paciente una mezcla que contiene una sustancia quimioterapéutica asociada a partículas que provocan una embolia, es decir que bloquean el flujo sanguíneo hacia el tumor.

40 Esta terapia alternativa a la resección quirúrgica y a la radioterapia presenta una doble ventaja:

- permite liberar una dosis muy concentrada de sustancia quimioterapéutica en el tumor protegiendo los tejidos sanos y el resto del organismo,

45 - la embolia del tumor permite bloquear el medicamento, lo que aumenta su eficacia, disminuyendo al mismo tiempo el tumor por la privatización de nutrientes y de oxígeno.

Además, los efectos secundarios para el paciente son muy limitados, y esta terapia parece dar una ventaja en términos de supervivencia a los pacientes tratados por esta vía (B. Lambert, *J.Nucl.Med.*, 2005, 46, 60-66).

50 El vector más utilizado para la administración intra-hepática es el Lipiodol. El Lipiodol, también conocido bajo el nombre de Ethiodiol® en los Estados Unidos, es un agente de contraste liposoluble obtenido por yodación y esterificación del aceite de adormidera (mezcla de ácidos linoleico, oleico, palmítico y esteárico), aceite obtenido a base de semillas de adormidera. La proporción de yodo es de aproximadamente un 38% en masa (es decir 475 mg/ml). El lipiodol se capta selectivamente por los hepatocarcinomas (CHC) y por algunas metástasis hepáticas, de origen colónico, neuroendocrino y mamario. El Lipiodol se ha utilizado por lo tanto para la detección del hepatocarcinoma y de sus eventuales tumores satélites no detectables por los métodos habituales de tratamiento de imágenes, después también para transportar unas sustancias quimioterapéuticas. Se ha mostrado también un tiempo de retención intratumoral ampliamente superior al tiempo de retención en el hígado sano, con una retención en el hepatocarcinoma que puede alcanzar varios meses. La persistencia del Lipiodol dentro de los tumores ha llevado a la proporción de un marcado covalente de este por yodo-131 radioactivo (¹³¹I) a fin de efectuar una radioterapia determinada, sustituyéndose el yodo "frío", es decir no radioactivo, contenido en el Lipiodol por el yodo radioactivo. Sin embargo, la duración de vida útil del yodo-131 (¹³¹I) es sólo de 8 días y este elemento es la fuente de importantes emisiones de radiaciones γ. En consecuencia, el interés por el desarrollo en terapia clínica de rutina se ha declinado rápidamente.

Por otro lado, siendo las propiedades del yodo-131 sub-óptimas, otros radioelementos, con unas características más adecuadas, se han propuesto, en particular el itrio-90 (^{90}Y) y el renio-186 o 188 (^{186}Re , ^{188}Re). Sin embargo, el itrio-90 es costoso y difícil de tratar con imágenes, y no se deben descuidar los riesgos de liberación, que conducen a una irrigación medular indeseable, lo que limita su desarrollo (S.J. Wang *et al.*, J. Nucl. Med., 1996, 37, 332-335).

En lo que se refiere al itrio, se han descrito dos estrategias de marcado. La primera, similar al marcado con yodo-131, consiste en un marcado covalente del Lipiodol (S.J. Wang *et al.*, J. Nucl. Med., 1996, 37, 332-335.), por medio de un quelato EDTB (N,N,N',N'-tetrakis(2-bencimidazoilmetil)1,2-etanodiamina). Sin embargo, esta técnica resultó poco práctica y no reproducible.

La segunda estrategia, actualmente la vía más desarrollada, consiste en la solubilización en el Lipiodol de un complejo químicamente neutro y lipófilo de itrio. Según la bibliografía, se han descrito dos complejos lipófilos para marcar el Lipiodol, la 8-hidroxiquinolina u oxina (J. Yu *et al.*, Appl. Radiat. Isot., 2003, 58, 567-573.) y el ácido di(2-etilhexil) ortofosfórico o P204 (P.Y. Mu *et al.*, J. Radioanal. Nucl. Chem., 2007, 272, 669-671.). En cuanto al complejo P204, no está de momento disponible ninguna información en cuanto a su estructura, su biodistribución, su toxicidad y su estabilidad. Se han descrito también unos complejos lipófilos de lutecio y de holmio a base de oxina (S. Subramanian *et al.*, Cancer Bioth. Radiopharm., 2010, 25, 539-543; T. Das *et al.*, Nucl. Med. Commun., 2009, 30, 362-367). Sin embargo, los complejos a base de oxina son muy inestables: los iones tierra rara se desprenden muy rápidamente del complejo oxina para fijarse mayoritariamente sobre los huesos.

Además, la preparación de radiotrazadores, y en particular el marcado del Lipiodol, provoca una irradiación no despreciable del personal manipulador. En este contexto, se han descrito en la bibliografía varios sistemas automatizados, principalmente para la preparación de radiotrazadores fluorados y carbonados, para el tratamiento de imágenes por tomografía por emisión de positrones (TEP), pero también para la preparación de trazadores reniados cuya actividad es superior a 15 GBq (S.J. Oh *et al.*, Appl. Radiat. Isot., 2001, 54, 419-427; S.J. Oh *et al.*, Appl. Radiat. Isot., 2003, 59, 225-230).

El artículo URIZZI *et al.*: "Attachement of radiometals to LDL with lipid analogues of EDTA or DTPA type complexing agents. Comparison of two labeling procedures" (JOURNAL DE CHIMIE PHYSIQUE, vol. 94, nº 2, 1 de enero de 1997, páginas 371-375, XP008089471, ISSN: 0021-789) compara dos protocolos de fijación de un radioelemento (M= 111In, 153Gd) sobre los LDL por medio de un agente complejante lipófilo (L).

El artículo JIANLIN Y *et al.*: "Raman spectroscopic studies on tropolone complexes with La, Nd, Sm, Yb" (SPECTROCHIMICA ACTA. PART A: MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY, vol. 64, nº 4, 1 de julio de 2006, páginas 1072-1076, XP028036481, ISSN: 1386-1425, DOI: 10.1016/J.SAA.2005.06.017) describe la preparación de diferentes complejos de tropolona con diferentes metales lantánidos (La, Nd, Sm y Yb) en una solución no acuosa por oxidación electroquímica directa.

En este contexto, se ha desarrollado un nuevo complejo lipófilo de tierra rara radioisotópica que permite marcar fácilmente el Lipiodol, a base de tropolona o de un derivado de tropolona.

3. Objetivos de la invención

La invención tiene especialmente por objetivo paliar estos inconvenientes de la técnica anterior.

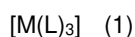
Más precisamente, un objetivo de la invención es proporcionar, en al menos un modo de realización, un complejo lipófilo radiomarcado estable.

Otro objetivo de la invención es aplicar, en al menos un modo de realización, un método de fabricación de estos complejos que permite reducir los riesgos de radiación para el manipulador.

La invención tiene también por objeto proporcionar, en al menos un modo de realización, un complejo lipófilo que permite proporcionar una composición que permite tratar el cáncer del hígado en el hombre.

4. Descripción de la invención

Estos objetivos, así como otros que aparecerán a continuación, se alcanzan con la ayuda de una composición terapéutica que comprende un complejo de fórmula (1) siguiente que comprende una tierra rara radioisotópica, solubilizándose dicho complejo en una fase orgánica lipófila, siendo dicha fase orgánica el Lipiodol[®]:



en la que:

- M designa la tierra rara radioisotópica ^{90}Y , y

- L designa un ligando tropolona o un ligando derivado de la tropolona seleccionado entre una halogenotropolona, la α -metiltropolona, la β -metiltropolona, la γ -metiltropolona, la α -isopropiltropolona, la β -isopropiltropolona, la γ -isopropiltropolona, la nootkatina, el ácido estipitático, el ácido puberúlico, el ácido puberulónico, la purpurogalina, la colquiceína o un derivado de estos, designando L preferentemente la β -isopropiltropolona.

Así, la invención se basa en un enfoque totalmente nuevo y original de combinación de las propiedades de los radioisótopos de tierras raras con una fase orgánica lipófila, permitiendo dicha fase orgánica transportar estas tierras raras radioisotópicas a células patológicas. Así, las terapias por quimioembolización que utilizan esta composición son más eficaces. Las tierras raras se complejan en forma iónica con el ligando, permitiendo el marcado de la fase orgánica lipófila. Ahora bien, los complejos compuestos de una tierra rara radioisotópica en forma iónica y de un ligando tropolona o derivado de la tropolona son particularmente estables.

La fase orgánica lipófila puede ser un disolvente orgánico o un aceite. En el caso en el que la fase orgánica es un aceite, será preferiblemente una mezcla de ésteres de ácidos grasos yodados.

La tierra rara utilizada en el ámbito de la invención, ^{90}Y presenta unas propiedades particularmente interesantes para el tratamiento de los tumores.

Según la invención, dicha fase orgánica lipófila es el Lipiodol[®]. El Lipiodol es una mezcla de ésteres metílicos yodados del aceite de adormidera, aceite producido a base de semillas de amapola. La utilización del Lipiodol en una composición según la presente invención permite obtener una composición estable. Además, se caracteriza por una fijación tumoral preferida y duradera, que permite así tratar eficazmente el cáncer del hígado.

En un modo de realización ventajoso, el Lipiodol se pone en emulsión en una fase acuosa, siendo preferentemente dicha fase acuosa un suero fisiológico. Esto permite mejorar su biodistribución y formular unas composiciones inyectables bien toleradas por el humano.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de fabricación que comprende las etapas de:

- a. síntesis en una etapa del complejo de fórmula (1),
- b. purificación del complejo de fórmula (1) sobre columna,
- c. evaporación del disolvente orgánico a una temperatura comprendida entre 40°C y 100°C,
- d. filtración esterilizante,
- e. solubilización del complejo de fórmula (1) en dicha fase orgánica lipófila.

La composición según la invención puede prepararse fácilmente de manera manual. Sin embargo, la composición según la invención que comprende un complejo de tierra rara radioisotópica de fórmula (1) y la fase orgánica lipófila puede también prepararse con la ayuda de un sistema automatizado. La automatización del procedimiento de síntesis según la invención permite limitar la irradiación de los manipuladores por la radioactividad permitiendo al mismo tiempo producir la composición según la invención de manera reproducible y con un buen rendimiento.

Ventajosamente, la síntesis en una etapa del complejo de fórmula (1) se lleva a cabo a partir de un precursor que tiene la fórmula (2) siguiente:



en la que M designa la tierra rara radioisotópica ^{90}Y y Z es un anión halogenuro, un anión nitrato, un anión triflato o un anión acetato.

La síntesis en una etapa consiste en mezclar bajo agitación el complejo MZ_3 a una solución de ligando bajo agitación, a temperatura ambiente. Se añade después a la mezcla un disolvente que permite eliminar el anión Z. Después de una centrifugación o separación líquido-sólido sobre columna, se separan la fase que contiene por un lado el disolvente y el complejo $[\text{M}(\text{L})_3]$ y por el otro lado la fase acuosa que contiene el anión Z.

La purificación se efectúa por cromatografía, en particular por extracción líquido-sólido (SPE). La purificación sobre columna puede llevarse a cabo sobre una columna C8 o también sobre una columna C18. Se entiende por columna C8 o C18 unas columnas de tipo Sep-Pack[®] en fase inversa cuya fase estacionaria es una fase apolar constituida de gel de sílice sobre el cual se injertan unas cadenas de 8 o 18 átomos de carbono. En este caso, la elución se lleva a cabo utilizando una fase móvil polar y se selecciona en función de la naturaleza química de las moléculas a eluir. El disolvente residual se evapora por calentamiento a una temperatura comprendida entre 40°C y 100°C.

Después de la elución, el complejo purificado sufre una filtración esterilizante antes de solubilizarse en 2 a 3 ml de Lipiodol no radioactivo. Se entiende por filtración esterilizante el paso del complejo en solución a través de un filtro de porosidad de 0,2 µm para eliminar los microorganismos patógenos.

- 5 La automatización del procedimiento hace posible una utilización de esta formulación con fines clínicos y farmacéuticos, limitando mucho la exposición del manipulador a la radioactividad. Así, el procedimiento según la presente invención permite obtener, con respecto a la técnica anterior, unas composiciones estables, eficaces y compatibles con una utilización terapéutica concreta.
- 10 En un modo de realización ventajoso, el procedimiento según la invención comprende además una etapa final de nanoencapsulación. Así, la composición según la invención se puede administrar por vía oral o inyectable. La naturaleza de la cápsula depende de la diana fisiológica a alcanzar. Además, es posible injertar, sobre la superficie de las nanocapsulas, unos anticuerpos o unos péptidos específicos de los tumores a fin de mejorar su determinación. Por ejemplo, es posible injertar unos análogos de la somatoestatina para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos. La composición según la invención, una vez encapsulada, encuentra también una aplicación en el tratamiento de los gliomas.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a la utilización de la composición para el tratamiento del cáncer de hígado en el hombre. La composición se caracteriza por una fijación tumoral preferida y duradera, permitiendo así tratar eficazmente el cáncer de hígado. Permite por lo tanto tratar diferentes formas de cáncer de hígado, cualquiera que sea su etiología o su histología (hepatocarcinoma, colangiocarcinoma, metástasis hepáticas, etc.).

5. Descripción de un modo de realización de la invención

- 25 El principio general de la invención se basa en el marcado de una fase orgánica lipófila por un complejo orgánico que lleva un ión tierra rara radioisotópico, siendo la fase orgánica lipófila un vector destacado para llevar el complejo radioisotópico cerca de las células cancerosas y el marcador radioisotópico que permite destruir específicamente las células patológicas.
- 30 Los modos de realización siguientes se dan a título de ejemplos de la presente invención y no constituyen, de ninguna manera, una limitación. La figura 1 representa el esquema del procedimiento automatizado.

Ejemplo 1: preparación del complejo ⁹⁰Y-tropolona por extracción según el método manual

- 35 Se mezcla, en un recipiente adaptado, 1 ml de cloruro de itrio-90 (⁹⁰-Y), que presenta una radioactividad de 0,8 mCi, con 1 ml de una solución de tropolona a 10⁻² mol/l en un tampón PBS (tampón de fosfato salino, a pH 7,4). Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añaden 2 ml de cloroformo y las fases se separan por centrifugación. Se recoge la fase orgánica.

- 40 El rendimiento de marcado en porcentaje se calcula de la manera siguiente:

Rendimiento de marcado (%) = [actividad de la fase lipófila (Bq) x 100] / [actividad de la fase lipófila (Bq) + actividad de la fase acuosa (Bq)]

- 45 La pureza radioquímica compatible con una aplicación farmacéutica se define como al menos un 90% de complejo M(L)₃ contenidos en la fase lipófila.

50 El análisis de cromatografía sobre capa delgada sobre papel Whatman tiene como objetivo determinar la pureza radioquímica de la solución preparada. El eluyente utilizado para efectuar la migración es el metanol. La cromatografía se efectúa después según los métodos bien conocidos por el experto en la técnica. Brevemente, una gota de la solución radiomarcada se deposita sobre una tira CCM, que se coloca después en una cámara de desarrollo. Un disolvente, aquí el metanol, se deposita en el depósito sin tocar el punto de depósito. La cámara se cierra y la migración del frente de disolvente se lleva a cabo, provocando con ello la muestra de solución radiomarcada. Al final de la migración, la tira se deposita para revelación y visualización en una placa de fosfogenerador de imágenes, por ejemplo con la ayuda del fosfogenerador de imágenes Cyclone de Perkin-Elmer.

55 La pureza radioquímica (anotada PRC) se expresa en % y se calcula de la manera siguiente:

PRC = [actividad del punto radioactivo de interés (Bq) x 100] / [actividad total (Bq)]

60 La proporción de migración de la radioactividad Rf = (radioactividad del frente de migración del disolvente que conlleva el compuesto (Bq)) / (radioactividad total de la tira CCM (Bq))

65 En este ejemplo, el rendimiento (Rdt) es igual al 89,5% y la pureza radioquímica (PRC) es del 96%.

Ejemplo 2: Preparación del complejo ⁹⁰Y-β-isopropiltropolona por extracción según el método manual

Se mezcla en un recipiente adaptado 0,5 ml de acetato de itrio-90 (^{90}Y) que tiene una radioactividad de 1,63 mCi, con 0,5 ml de una solución de β -isopropiltropolona a 10^{-2} mol/l en etanol. Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añaden 2 ml de cloroformo y las fases se separan por centrifugación. Se recoge la fase orgánica.

Rendimiento (Rdt) = 98,3%

Pureza radioquímica (PRC) = 99,9%

Ejemplo 3: Preparación del complejo ^{90}Y -Tropolona según el método manual

Se mezcla en un recipiente adaptado 1 ml de cloruro de itrio-90 que tiene una radioactividad de 1,05 mCi, con 1 ml de una solución de tropolona a 10^{-2} mol/l en PBS (pH = 7,4). Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, la solución se purifica sobre dos columnas Sep-Pak® C₁₈ (previamente activadas por suero fisiológico), y el complejo se eluye mediante 2 ml de etanol.

Rendimiento (Rdt) = 70%

Pureza radioquímica (PRC) = 95,1%

Ejemplo 4: Preparación del complejo ^{90}Y - β -isopropiltropolona según el método manual

Se mezcla en un recipiente adaptado 0,5 ml de acetato de itrio-90 que tiene una radioactividad de 1,4 mCi, con 0,5 ml de una solución de β -isopropiltropolona a 10^{-2} mol/l en etanol. Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, la solución se purifica sobre cartucho en fase inversa Sep-Pak® C8 mediante 5 ml de agua destilada. El complejo ^{90}Y - β -isopropiltropolona se eluye del cartucho mediante 2 ml de etanol.

Rendimiento (Rdt) = 75%

Pureza radioquímica (PRC) = 92,7%

Ejemplo 5: Preparación del compuesto marcado con ^{90}Y en solución en el Lipiodol

La solución orgánica obtenida en los ejemplos 1 a 4 se evapora a una temperatura comprendida entre 40°C y 100°C, y el residuo recogido por 2 ml de Lipiodol. La mezcla se agita durante 5 minutos. Se recoge la fase lipiodolada radiomarcada.

Ejemplo 6: Preparación del compuesto marcado con ^{90}Y en solución en el Labrafac™CC

La solución orgánica obtenida en los ejemplos 1 a 4 se evapora a una temperatura comprendida entre 40°C y 100°C, y el residuo se recoge por 2 ml de Labrafac™CC (ácido caprílico-cáprico triglicéridos). La mezcla se agita durante 5 minutos. Se recoge la fase lipófila radiomarcada.

Ejemplo 7: Preparación automatizada del complejo ^{90}Y - β -isopropiltropolona en solución en el Lipiodol

Se describe con respecto a la figura 1 la preparación automatizada del complejo ^{90}Y - β -isopropiltropolona en solución en Lipiodol. El sistema automatizado comprende un conjunto de frascos que contienen diferentes reactivos, así como unos reactores en los que se producen las reacciones químicas. La circulación de los reactivos en el conjunto de los frascos y reactores se controla mediante un sistema de válvulas (V1-V15) y de bombas (P1, P2). El funcionamiento automático de las válvulas y de las bombas se programa y pre-graba en un sistema de control 4. Un dispositivo automatizado conveniente para la realización del procedimiento según la invención es del tipo de dispositivo automatizado Taddeo (Comecer, Italia).

Brevemente, un volumen de 0,5 ml de cloruro de itrio-90 que tiene una radioactividad de 1,61 mCi y contenido en un recipiente A se transfiere en el reactor R. Un volumen de 0,5 ml de una solución β -isopropiltropolona a 10^{-2} mol/l en el etanol en un recipiente B se transfiere también en el reactor R. Después de 5 minutos a temperatura ambiente, el medio de reacción se transfiere sobre una columna 1 de tipo Sep-Pak® C₁₈ y después se lava con 5 ml de agua destilada contenida en el frasco F3. El complejo ^{90}Y - β -isopropiltropolona se eluye después en el frasco C por 2,5 ml de etanol contenido en el frasco F5. El etanol se evapora a 100°C y bajo presión reducida, y se añaden finalmente 2 ml de Lipiodol, contenido en el frasco F6, para dar la composición radiomarcada deseada. Los desechos tales como las soluciones de lavados y los reactivos en exceso se recuperan en un tanque de desechos 2. Estos desechos se filtran en primer lugar por un sistema de filtración 3, con el fin de eliminarse conforme a las buenas prácticas de los laboratorios.

Es posible, a fin de mejorar la progresión de la mezcla de reacción, hacer atravesar una mezcla agua-etanol,

contenida en el frasco F4, a través de la columna. Este lavado adicional depende de la lipofilia del ligando tropolona utilizado.

Rendimiento (Rdt) = 51,6%

Pureza radioquímica (PRC) = 99,8%

Como se puede constatar a la vista de estos resultados, el procedimiento automatizado según la invención permite obtener una composición que comprende una fase orgánica lipófila en la que se solubiliza un complejo de tierra rara radioisotópica de manera segura para el usuario, rápida y obteniendo una excelente pureza radioquímica.

Ejemplo 8: Biodistribución del Lipiodol marcado por el complejo ^{90}Y - β -isopropiltropolona, 72h post-inyección

Un volumen de 0,15 ml, que tiene una radioactividad de 53 μCi , de Lipiodol radiomarcado se inyecta en la arteria hepática de ratas que padecen carcinoma hepatocélula (inyección de células N1S1 16 días antes). Setenta y dos horas después de la inyección, las ratas se eutanasian y sus órganos se pesan y se cuentan.

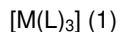
Tejido ensayado	Actividad inyectada (%)	Actividad inyectada por gramo de órgano (%)
Tumor	30,2	13,4
Hígado tumoral	17,1	7,6
Hígado sano	22,2	4
Pulmones	1,7	0,8
Corazón	0,3	0,3
Bazo	0,4	0,9
Riñones	4,7	2,6
Estómago	0,7	0,2
Intestinos	2,2	0,2
Hueso (fémur)	1,8	1,7

Tal como se puede observar a la vista de los resultados de la figura 1, la actividad radioactiva se encuentra principalmente a nivel del tumor, del hígado afectado y del hígado sano. La actividad a nivel del hígado sano sigue siendo, no obstante, tres veces más baja que a nivel del tumor, lo que indica una fijación preferida de la composición según la invención a nivel del tumor hepático. La fijación a nivel de los otros órganos es también baja. La composición de Lipiodol radiomarcado gracias al complejo según la invención permite por lo tanto dirigirse específicamente al hígado y el tumor hepático. Se evitan, por lo tanto, los problemas de fijación anárquica de los complejos radioactivos gracias a la composición según la invención, siendo el complejo $[\text{M}(\text{L})_3]$ particularmente estable. La composición según la invención es por lo tanto más segura y muy eficaz.

REIVINDICACIONES

1. Composición terapéutica que comprende un complejo de fórmula (1) siguiente que comprende una tierra rara radioisotópica, solubilizándose dicho complejo en una fase orgánica lipófila, siendo dicha fase orgánica el Lipiodol®:

5



en la que:

10 - M designa la tierra rara radioisotópica ^{90}Y , y

15 - L designa un ligando tropolona o un ligando derivado de la tropolona seleccionado entre una halogenotropolona, la α -metiltropolona, la β -metiltropolona, la γ -metiltropolona, la α -isopropiltropolona, la β -isopropiltropolona, la γ -isopropiltropolona, la nootkatina, el ácido estipitático, el ácido puberúlico, el ácido puberulónico, la purpurogalina, la colquiceína o un derivado de estos, designando L preferentemente la β -isopropiltropolona.

2. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho Lipiodol® se pone en emulsión en una fase acuosa, siendo preferentemente dicha fase acuosa un suero fisiológico.

20 3. Procedimiento de fabricación de una composición terapéutica según una de las reivindicaciones 1 a 2 que comprende las etapas de:

a. síntesis en una etapa del complejo de fórmula (1),

25 b. purificación del complejo de fórmula (1) sobre columna,

c. evaporación del disolvente orgánico a una temperatura comprendida entre 40°C y 100°C,

30 d. filtración esterilizante,

e. solubilización del complejo de fórmula (1) en dicha fase orgánica lipófila.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la síntesis en una etapa del complejo de fórmula (1) se lleva a cabo a partir de un precursor que tiene la fórmula (2) siguiente:

35



en la que M designa una tierra rara radioisotópica en forma iónica y Z es un anión halogenuro, un anión nitrato, un anión triflato o un anión acetato.

40

5. procedimiento según la reivindicación 3 o 4, que comprende además una etapa final de nanoencapsulación.

6. Composición según una de las reivindicaciones 1-2 para una utilización en el ámbito del tratamiento del cáncer de hígado en el hombre.

45

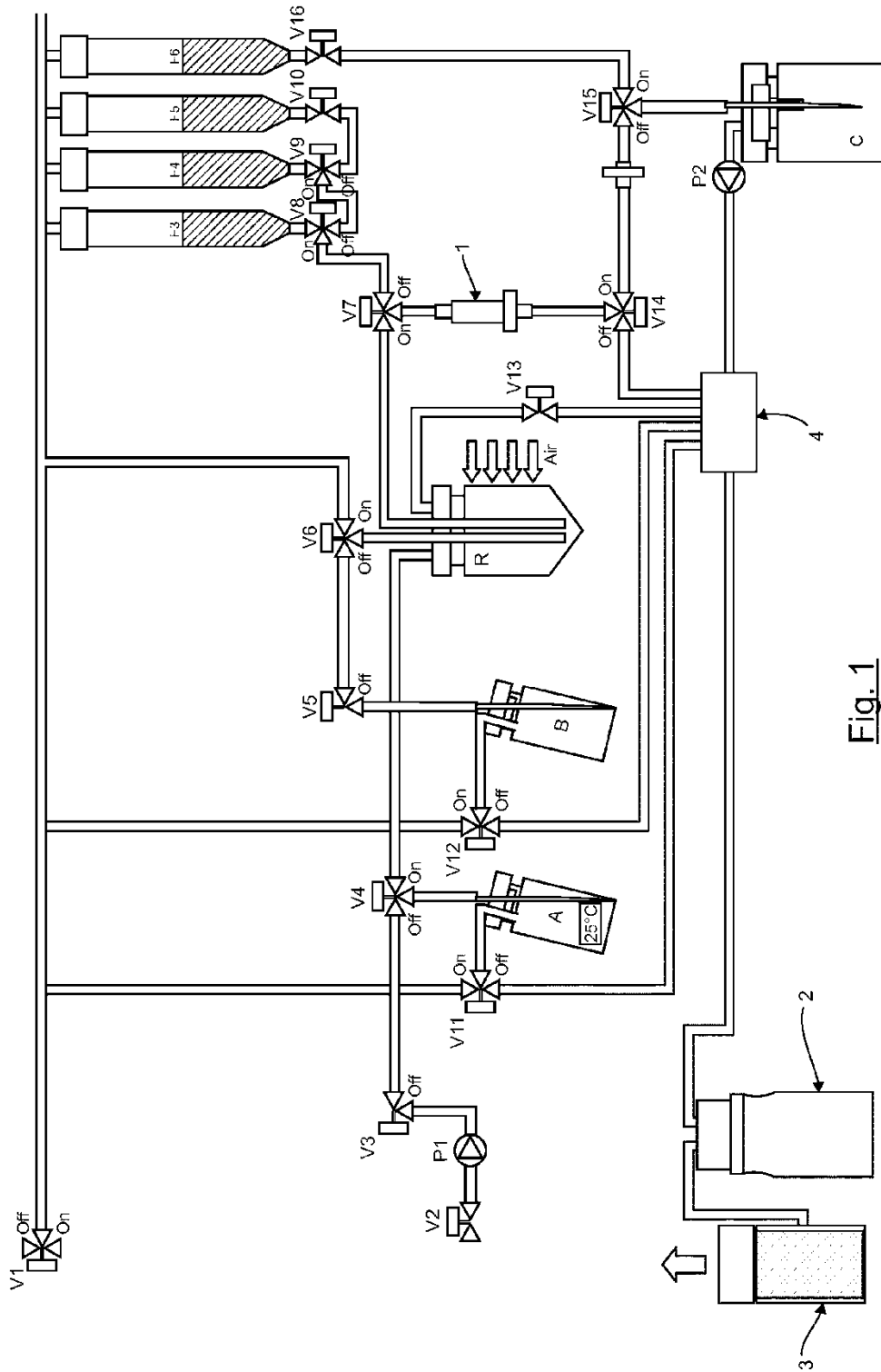


Fig. 1