

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 030**

51 Int. Cl.:

**A61J 3/07**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2016 PCT/EP2016/076039**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017 WO17072279**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2016 E 16787886 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3367992**

54 Título: **Dispositivo de blindaje**

30 Prioridad:

**29.10.2015 GB 201519136**

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

**12.03.2020**

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)  
Amersham Place  
Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

**SCHREUDER, NANNO;  
SWIERS, GERARD y  
HERBRINK, MAIKEL**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 748 030 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**

Dispositivo de blindaje

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere al campo de las sustancias radiactivas y, en particular, a la manipulación de soluciones radiactivas. La presente invención proporciona un dispositivo que permite la preparación de cápsulas llenas de radiactividad. Más particularmente, las cápsulas llenas de radiactividad son adecuadas para su administración oral, que se usa en ciertos procedimientos radiofarmacéuticos.

**Descripción de la técnica relacionada**

10 Los radiofármacos se administran a pacientes oralmente o por inyección intravenosa. Un método para la administración oral es mediante una pequeña cápsula que contiene una dosis de diagnóstico o terapéutica del isótopo radiactivo. Estas cápsulas se preparan de modo rutinario en las farmacias nucleares inyectando manualmente en las cápsulas una solución que contiene el isótopo radiactivo, hechas típicamente a partir de gelatina dura. En un proceso conocido, una gran cápsula de gelatina y una pequeña cápsula de gelatina se usan para cada dosis preparada. Cada gran cápsula comprende dos partes y está vacía, y cada pequeña cápsula puede  
15 contener una solución tampón absorbente, tal como Fosfato de sodio dibásico anhidro USP. El volumen requerido de una solución radiactiva para producir la dosis necesaria en MBq o mCi se calcula en base a la fecha de calibración y la concentración radionuclídica. Se separa por tracción la gran cápsula y la pequeña cápsula se coloca dentro de la mitad inferior de la gran cápsula. El volumen de solución radiactiva se extrae usando una jeringa blindada y se inyecta entonces en el centro superior de la pequeña cápsula. Luego, la parte superior de la gran cápsula se asegura alrededor de la mitad inferior de modo que la pequeña cápsula esté contenida dentro de la gran cápsula. A continuación de la medición de la dosis de paciente en un sistema de calibración de radiactividad adecuado, dicha dosis se administra a un paciente.

25 Este proceso conocido de llenado de cápsulas es manual y, por lo tanto, está sometido a variaciones entre operarios individuales. Esto es problemático para la precisión y la uniformidad de las dosis de paciente en el interior de la cápsula. Además, aunque se usa principalmente el blindaje alrededor de la jeringa en este proceso manual, no se dispone ningún blindaje alrededor de la propia cápsula, proporcionando por ello una carga de alta radiación para las manos del operario. Además, este proceso manual es propenso a derrames y lesiones por pinchazo de aguja.

30 El documento US7343724 describe un método y un aparato para una dispensación precisa de radiofármacos desde un vial fuente sellado al interior de cápsulas.

Por lo tanto, sería deseable tener una precisión y una uniformidad mejores de las dosis de paciente, una carga de radiación reducida y una posibilidad reducida de un derrame o una lesión por pinchazo de aguja.

**Compendio de la invención**

La presente invención proporciona un sistema (1) que comprende:

- 35 (i) un portacápsulas (2) que tiene un extremo inferior (2a) y un extremo superior (2b), en el que dicho portacápsulas comprende una base sólida (2c) situada en dicho extremo inferior (2a), un cuerpo sólido (2d) que se extiende hacia arriba desde dicha base sólida (2c) y un pocillo (2e) que se extiende hacia abajo dentro de dicho cuerpo sólido (2d), en el que dicho pocillo (2e) desemboca en el extremo superior (2b) de dicho portacápsulas (2) y finaliza antes de dicha base sólida (2c) y está configurado para recibir una mitad inferior (3a) de una cápsula (3), en el que dicho portacápsulas (2) está formado a partir de un material de blindaje contra la radiación;
- 40 (ii) un posicionador de agujas blindado (4) que tiene un extremo inferior (4a) y un extremo superior (4b), en el que dicho posicionador de agujas blindado (4) comprende un cuerpo sólido (4c) que define un orificio (4d) que se extiende de manera sustancialmente lineal y central a través del mismo, comprendiendo dicho orificio (4d) una sección inferior (4e) que desemboca en dicho extremo inferior (4a) y configurada para que se ajuste sobre el cuerpo sólido (2d), y contenerlo, de dicho portacápsulas (2), y una sección superior (4f) que desemboca en dicho extremo superior (4b) y configurada para recibir una mitad superior (3b) de una cápsula (3), en el que dicho posicionador de agujas blindado (4) está formado a partir de un material de blindaje contra la radiación.
- 45
- 50

La presente invención proporciona también un método para llenar una cápsula (3) de radiactividad, en el que dicha cápsula comprende una cubierta interior (3c) y una cubierta exterior (3d), en el que dicha cubierta exterior (3d) comprende un cuerpo de menor diámetro (3e) y una tapa de mayor diámetro (3f) y en el que dicho método comprende las siguientes etapas:

- (a) proporcionar el sistema de la invención como se define en esta memoria;
- (b) colocar dicho cuerpo de menor diámetro (3e) dentro del pocillo (2e) del portacápsulas (2);
- (c) colocar dicha cubierta interior (3c) dentro de dicho cuerpo de menor diámetro (3e);
- 5 (d) colocar el posicionador de agujas blindado (4) sobre el portacápsulas (2) que contiene el cuerpo de menor diámetro (3e) y la cubierta interior (3c) de modo que el cuerpo sólido (2d) del portacápsulas (2) esté contenido dentro de la sección inferior (4e) del orificio (4d) del posicionador de agujas blindado (4) y una mitad superior de la cubierta interior (3c) esté contenida dentro de la sección superior (4f) del orificio (4d) del posicionador de agujas blindado (4);
- 10 (e) introducir una primera aguja (7a), fijada a una jeringa blindada (7) que contiene una solución de radiactividad en la sección superior (4f) del orificio (4d), en el extremo superior (4b) de dicho posicionador de agujas blindado (4);
- (f) inyectar la solución de radiactividad en la cubierta interior (3c);
- (g) extraer el posicionador de agujas blindado (4);
- 15 (h) fijar dicha tapa de mayor diámetro (3f) a dicho cuerpo de menor diámetro (3e) de modo que dicha cubierta interior (3c) esté contenida de manera segura dentro de dicha cubierta exterior.

La presente invención proporciona una precisión y una uniformidad mejoradas de las dosis de paciente. Además, se reduce la posibilidad de derrames y lesiones por pinchazo de aguja y se reduce la carga de radiación.

20 La invención hace que el llenado de cápsulas orales de una solución radiactiva sea seguro y fácil. Ofrece protección contra la radiación a través de un blindaje alrededor de todo el proceso de llenado. Asegura también la colocación correcta de la jeringa y la aguja en cada caso, dando como resultado una dosis de paciente precisa y uniforme en el interior de la cápsula. Además, el sistema inventivo permite que el operario llene las cápsulas más rápido, lo que reduce también la carga de radiación para dicho operario.

25 El sistema y el método de la invención son de relevancia para todos los lugares donde las cápsulas orales se tienen que llenar de solución radiactiva u otra solución peligrosa. En los EE. UU. existen más de 400 farmacias nucleares que preparan tales cápsulas orales, que podrían beneficiarse del uso de la presente invención.

#### Breve descripción de las figuras

30 La figura 1 es un diagrama esquemático de un ejemplo no limitativo de un sistema (1) de la presente invención. Se muestra un portacápsulas (2), con una cápsula (3) en su interior, cubierto por un posicionador de agujas blindado (4). Se muestra también una aguja (7a) fijada a una jeringa (7), en la que la aguja (7a) está penetrando en la cápsula (3), como sería el caso en el que una solución radiactiva se estuviera inyectando en la cápsula.

La figura 2 es un diagrama esquemático de un ejemplo no limitativo de una cápsula (3), que muestra cómo la cubierta interior (3c) está contenida dentro de una cubierta exterior (3d) formada a partir de dos piezas, es decir, un cuerpo de menor diámetro (3e) y una tapa de mayor diámetro (3f).

35 La figura 3 representa un ejemplo no limitativo de diversos componentes de un sistema a modo de ejemplo de la presente invención. De izquierda a derecha se muestran un portacápsulas (2), un posicionador de agujas preliminar (6) con un tornillo (6g) y un posicionador de agujas blindado (4).

40 La figura 4 representa el sistema de la figura 3, observado desde la parte superior. Se pueden ver la base sólida (2c) y el pocillo (2e) del portacápsulas (2). Se pueden ver el tornillo (6g) y el orificio (6d) del posicionador de agujas preliminar (6). Se puede ver el orificio (4d) del posicionador de agujas blindado (4). También en la realización ilustrada del posicionador de agujas blindado, se puede apreciar que está formado a partir de dos piezas independientes, es decir, un cuerpo principal y una tapa. Esta realización facilita el acceso al orificio interior, que es útil, p. ej., para su limpieza.

45 La figura 5 muestra los mismos componentes que en la figura 4, pero que están situados planos sobre una superficie.

La figura 6 es una vista desde el lado inferior de los mismos componentes que la figura 4.

La figura 7 muestra una configuración a modo de ejemplo de un sistema de la presente invención, que representa el portacápsulas (2), el posicionador de agujas blindado (4) y el posicionador de agujas preliminar (6) en una celda caliente en preparación para llevar a cabo una realización del método de la invención.

La figura 8 es un gráfico que muestra la uniformidad de la actividad de las cápsulas obtenida usando un método a modo de ejemplo de la presente invención ("Blindaje del llenado de cápsulas") si se compara con el método de la técnica anterior.

5 La figura 9 muestra la exposición a la radiación para las manos en el método de la técnica anterior en comparación con un método a modo de ejemplo de la invención ("CFS").

### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

10 Los términos "comprendiendo" o "comprende" tienen su significado usual por toda esta solicitud e implican que el agente o la composición debe tener las características o los componentes esenciales enumerados, pero que además pueden estar presentes otros. El término "comprendiendo" incluye, como un subconjunto preferido, "consistiendo esencialmente en", lo que significa que la composición tiene los componentes enumerados, sin que estén presentes otras características o componentes.

15 El término "cápsula", como se usa en esta memoria, está destinado a referirse a una preparación farmacéutica que comprende una cubierta dura o suave, que contiene típicamente una única dosis de sustancia activa. En una realización, dicha cápsula está destinada a la administración oral. Tales cápsulas son bien conocidas para los expertos en la técnica y se describen en la Farmacopea estadounidense y europea. La cubierta de la cápsula puede estar hecha de un material biodegradable, por ejemplo gelatina, almidón u otras sustancias similares, que permite que, tras el ataque de los fluidos digestivos, se libere el contenido. La consistencia del material de la cubierta se puede ajustar por la adición de sustancias tales como glicerol o sorbitol. Se pueden añadir excipientes tales como agentes tensioactivos, cargas opacas, conservantes antimicrobianos, edulcorantes, materia colorante autorizada por la autoridad competente y sustancias aromatizantes. Las cápsulas pueden llevar marcas superficiales. Las cápsulas de cubierta dura para el uso humano están en un intervalo de tamaños desde el N.º 5, el más pequeño, hasta el N.º 000, que es el más grande. El tamaño N.º 00 es generalmente el tamaño más grande aceptable para pacientes (véase, p. ej., el Capítulo 6: "Pharmaceutical Calculations", 2016, Jones y Bartlett Learning; Payal Agarwal, Ed.). En ciertas realizaciones, las cápsulas incluyen contenido de una consistencia sólida, líquida o similar a pastosa, que comprende una o más sustancias activas con o sin excipientes tales como disolventes, diluyentes, lubricantes, agentes desintegrantes, agentes reductores, agentes de ajuste del pH y estabilizadores. De manera adecuada, el contenido no debería deteriorar la cubierta y, para impedir cualquier fuga, dicha cubierta debería estar sellada apropiadamente. Para la absorción y la retención de una cantidad de una solución radiactiva, la pequeña cápsula puede contener un polvo cristalino hidroscópico. Las cápsulas de <sup>123</sup>I son bien conocidas en la técnica (véase, p. ej., el Capítulo 34: "Iodine Chemistry and Applications", 2015, John Wiley & Sons; Tatsuo Kaiho, Ed.).

25 El término "sólido" se usa en esta memoria en relación con diversos componentes del sistema de la invención y tiene su significado normal, es decir, firme y estable en forma.

35 Los términos "superior" e "inferior" se usan en esta memoria en relación con diversos componentes del sistema de la invención y describen dichos componentes cuando están situados de manera típica dentro del sistema de la invención, por ejemplo como se ilustra en la realización no limitativa de la figura 1.

Las expresiones "extendiéndose hacia arriba" y "extendiéndose hacia abajo" tienen su significado normal, es decir, hacia un lugar más alto y hacia un lugar más bajo, respectivamente.

40 El término "pocillo" hace referencia a una depresión o un espacio cerrado que está diseñado para proporcionar espacio suficiente a fin de alojar y orientar una cápsula en su interior.

45 La expresión "material de blindaje contra la radiación" hace referencia a uno cualquiera de diversos materiales de número atómico (Z) alto que absorben radiación y se pueden usar como protección para la radiación. Para las partículas alfa, donde el intervalo es muy corto, es suficiente una capa muy delgada de material. Para las partículas beta, el blindaje es idealmente, primero, una capa de un material con un número atómico bajo, p. ej., seguido con una segunda capa de un material con un número atómico alto. La radiación gamma, por otro lado, es altamente penetrante y, por lo tanto, se debería usar un material altamente absorbente. Por razones económicas, el plomo (Pb) es el que se usa más comúnmente para este fin. Otro material que se usa frecuentemente es el volframio (W). El volframio tiene la ventaja de ser un material robusto, a diferencia del plomo, que es relativamente blando. Se remite al lector para más detalle a Saha GB: "Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine" (Nueva York: Springer, 2001, pág. 218).

55 En una realización del sistema (1) de la invención, dicho posicionador de agujas blindado (4) comprende además una tapa (4g) configurada para ajustarse sobre el extremo superior (4b) del mismo, en el que dicha tapa comprende un orificio (4h) a través de la misma que tiene una anchura similar a la sección superior (4f) del orificio (4d) del posicionador de agujas blindado (4), en el que dicha tapa (4g) está formada a partir de un material de blindaje contra la radiación.

En una realización del sistema (1) de la invención, dicho material de blindaje contra la radiación comprende plomo, acero o volframio.

En una realización, el sistema (1) de la invención comprende además:

- (iii) un posicionador de agujas preliminar (6) que tiene un extremo inferior (6a) y un extremo superior (6b), en el que dicho posicionador de agujas preliminar (6) comprende un cuerpo (6c) que define un orificio (6d) que se extiende de manera sustancialmente lineal y central a través del mismo, comprendiendo dicho orificio (6d) una sección inferior (6e) que desemboca en dicho extremo inferior (6a) y configurada para que se ajuste sobre el cuerpo sólido (2d), y contenerlo, de dicho portacápsulas (2), y una sección superior (6f) que desemboca en dicho extremo superior (6b) y configurada para contener una mitad superior (3b) de una cápsula (3), en el que dicho posicionador de agujas blindado (6) está formado a partir de un material rígido.
- 5
- 10 Con esta realización, es posible purgar la cápsula interior con una aguja de orificio más grande, primero, y proporcionar también un objetivo para la inyección de una solución de radiactividad, después de ello. El diámetro de la aguja está indicado por el calibre de la aguja. Diversas longitudes de la aguja están disponibles para cualquier calibre dado. Existen varios sistemas para calibrar agujas, incluyendo el Stubs Needle Gauge y la French Catheter Scale. Números de calibre más pequeños indican diámetros exteriores más grandes. Las agujas en el uso médico común varían desde el calibre 7 (el más grande) hasta el 33 (el más pequeño) en la escala Stubs. Una lista con un diagrama de comparación de calibres se puede encontrar, p. ej., en el siguiente enlace: [https://en.wikipedia.org/wiki/Needle\\_gauge\\_comparison\\_chart](https://en.wikipedia.org/wiki/Needle_gauge_comparison_chart). Un Estándar internacional está disponible para establecer un código de colores para la identificación de Agujas hipodérmicas de un solo uso de diámetros exteriores nominales (ISO 7864:1993 Agujas hipodérmicas estériles para un solo uso).
- 15
- 20 En una realización del sistema (1) de la invención, cada uno de los componentes es sustancialmente cilíndrico.
- En una realización del sistema (1) de la invención, dicho material rígido comprende un plástico rígido. Un plástico adecuado es uno que esté fácilmente disponible y que se pueda fabricar fácilmente, p. ej., mediante moldeo por inyección o mecanizado, sin tener que usar herramientas con dificultad. En una realización, dicho material rígido es transparente, pero esto no es esencial.
- 25 En una realización del sistema (1) de la invención, dicho material rígido comprende plexiglás.
- En una realización del sistema (1) de la invención, dicho material rígido comprende un metal.
- En una realización del sistema (1) de la invención, dicho cuerpo (6c) de dicho posicionador de agujas preliminar (6) es sólido.
- 30 En una realización del sistema (1) de la invención, dicho cuerpo (6c) de dicho posicionador de agujas preliminar (6) es un armazón.
- Una realización del sistema (1) de la invención comprende además medios de aseguramiento (6g) configurados para soportar una aguja dentro del orificio (6d) de dicho posicionador de agujas preliminar (6).
- En una realización del sistema (1) de la invención, dichos medios de aseguramiento (6g) comprenden un muelle o un tornillo. Los ejemplos adecuados de medios de aseguramiento resultarán evidentes para los expertos en la técnica, p. ej., muelles o tornillos de acero inoxidable. La función es fijar la jeringa en su sitio para puncionar múltiples cápsulas.
- 35 En una realización del método de la invención, las etapas (a)-(h) se llevan a cabo de modo secuencial.
- En una realización del método de la invención, dicha cápsula (3) es adecuada para su administración oral.
- 40 En una realización del método de la invención, dicha cápsula (3) está hecha a partir de un material que comprende gelatina o polímero formulado a partir de celulosa.
- En una realización del método de la invención, dicha cápsula (3) está hecha a partir de gelatina dura.
- En una realización del método de la invención, dicha cubierta interior (3c) contiene una solución tampón absorbente.
- 45 En una realización del método de la invención, dicha solución tampón absorbente comprende un polvo cristalino hidróscopico.
- En una realización del método de la invención, dicha solución tampón absorbente es fosfato de sodio dibásico anhidro USP. En una realización particular, dicha solución tampón absorbente es alrededor de 200 a 500 mg de fosfato de sodio dibásico anhidro USP.
- En una realización del método de la invención, dicha cubierta interior (3c) contiene un estabilizador.
- 50 En una realización del método de la invención, dicho estabilizador es edetato de disodio dihidrato.

En una realización del método de la invención, dicha cubierta interior (3c) contiene un agente reductor.

En una realización del método de la invención, dicho agente reductor es tiosulfato de sodio pentahidrato.

En una realización del método de la invención, al final de dicho método, el pH del contenido de dicha cubierta interior (3c) está en el intervalo de 7,5 a 9,0.

- 5 En una realización del método de la invención, dicha solución de radiactividad comprende un isótopo radiactivo adecuado para su uso como un radiofármaco administrado oralmente.

La lista que sigue proporciona ejemplos no limitativos de radiofármacos que son adecuados para su administración oral en una cápsula y, por lo tanto, para la presente invención.

Radiofármaco	Intervalo	Referencia
Yoduro de sodio I-123:	3,7 MBq - 14,8 MBq	Compendio de características del producto (SPC)
Yoduro de sodio I-131:	0,2 - 11 MBq indicaciones de diagnóstico 200 – 11.100 MBq indicaciones terapéuticas	Compendio de características del producto (SPC)
Pertecnetato Tc-99m	2 - 925 MBq	Compendio de características del producto (SPC) de Drytec®
Yoduro de sodio I-124	0,2 - 74 MBq	<ul style="list-style-type: none"> <li>Freudenberg LS, Jentzen W, Petrich T, Frömke C, Marlowe RJ, Heusner T, Brandau W, Knapp WH, Bockisch A. Lesion dose in differentiated thyroid carcinoma metastases after rhTSH or thyroid hormone withdrawal: <sup>124</sup>I PET/CT dosimetric comparisons. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 diciembre;37(12):2267-76. PMID: 20661558.</li> <li>Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Clinical applications of <sup>124</sup>I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 mayo;38 Supl 1:S48-56. PMID: 21484380.</li> <li>Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A. Optimized <sup>124</sup>I PET dosimetry protocol for radio-iodine therapy of differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 2008 junio; 49(6):1017-23. PMID: 18483099.</li> </ul>

Sin embargo, para cada caso individual, el especialista asistente debe determinar la dosis prescrita. En un caso individual, el especialista asistente podría elegir usar una actividad/dosis diferente de la mencionada en la tabla anterior. Esto será conocido para el experto en la técnica, por ejemplo, como se describe para el <sup>131</sup>I en el siguiente enlace: <http://reference.medscape.com/drug/hicon-sodium-iodide-i-131-999924>.

5 En una realización del método de la invención, dicho isótopo radiactivo es yodo radiactivo o <sup>99m</sup>Tc.

En una realización del método de la invención, dicho yodo radiactivo se selecciona del grupo que comprende <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I y <sup>124</sup>I. Los ejemplos no limitativos de dosis típicas de <sup>123</sup>I, <sup>131</sup>I y <sup>124</sup>I son 3,7 MBq, 1.000 MBq y 74 MBq, respectivamente.

En una realización del método de la invención, dicha solución de radiactividad es una solución de yoduro de sodio.

10 En una realización del método de la invención, dicha solución de radiactividad es una solución de pertechnetato <sup>99m</sup>Tc.

En una realización del método de la invención, dicho método incluye las etapas adicionales, llevadas a cabo entre las etapas (c) y (d), de:

15 (c-i) colocar el posicionador de agujas preliminar (6), como se define en esta memoria, sobre el portacápsulas (2);

(c-ii) introducir una segunda aguja (7b) en la sección superior (6f) del orificio (6d) en el extremo superior (6b) de dicho posicionador de agujas preliminar (6), en el que dicha segunda aguja (7b) tiene un calibre más pequeño en comparación con dicha primera aguja (7a);

(c-iii) asegurar opcionalmente dicha segunda aguja (7b) en su sitio en dicho posicionador de agujas;

20 (c-iv) perforar con dicha segunda aguja (7b) un agujero en la parte superior de la cubierta interior (3c); y,

(c-v) extraer el posicionador de agujas preliminar (6).

En una realización del método de la invención, dicha etapa de aseguramiento (c-iii) se consigue a través de medios de aseguramiento (6g) soportados dentro de dicho posicionador de agujas preliminar (6).

25 En una realización del método de la invención, dichos medios de aseguramiento (6g) comprenden un tornillo o un muelle.

En una realización, el método de la invención está automatizado. El sistema de la invención comprende componentes de forma y tamaño regulares y el método es definible fácilmente en tiempo y espacio. Como tal, un experto en la técnica no tendría dificultad para automatizar el sistema y el método de la presente invención. La automatización del método de la presente invención sería conveniente en un llenado de radiofarmacia en la zona de hasta 10 cápsulas orales por día.

30 Esta descripción usa ejemplos para divulgar la invención, incluyendo el mejor modo, y para permitir también que cualquier experto en la técnica ponga en práctica dicha invención, incluyendo hacer y usar cualquier dispositivo o sistema y realizar cualquier método incorporado. Para describir y señalar de manera más clara y concisa la materia sustantiva de la invención reivindicada, se proporcionan en esta memoria definiciones para los términos específicos utilizados por toda la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones. Cualquier ejemplificación de los términos específicos en esta memoria se debe considerar como un ejemplo no limitativo. El alcance patentable de la invención está definido por las reivindicaciones y puede incluir otros ejemplos que se les ocurran a los expertos en la técnica. Tales ejemplos distintos están destinados a encontrarse dentro del alcance de las reivindicaciones, si tienen elementos estructurales que no difieren de la expresión literal de las reivindicaciones, o si incluyen elementos estructurales equivalentes con diferencias no sustanciales de las expresiones literales de las reivindicaciones.

## Ejemplos

Ejemplo 1: evaluación del blindaje del llenado de cápsulas

45 Introducción

Se realizó un estudio para comparar el método manual conocido con el método que usa un sistema a modo de ejemplo de la invención. Se llenaron 10 cápsulas de una solución de pertechnetato Tc-99m (obtenido desde un generador Drytec®) usando la técnica manual y se llenaron 10 cápsulas usando un método a modo de ejemplo de la invención. Se registró el tiempo requerido para el proceso de llenado real de la cápsula. Después de que las cápsulas estuvieran llenas, la actividad de cada cápsula se midió en un calibrador de dosis (Veenstra).

50

Resultados

El procedimiento con el método de la invención fue el proceso de llenado real más rápido. Los resultados están resumidos en la tabla que sigue. El procedimiento con el método de la invención demostró ser el doble de rápido que el llenado manual.

Tiempo para llenar 10 cápsulas de forma manual y con la presente invención			
	Manual	Invención	Diferencia
Tiempo de llenado(s)	23,62 ± 08,37	10,26 ± 03:91	13,36 más rápido
Los valores representan el tiempo en segundos (media ± SD); n = 10			

5

La uniformidad de las cápsulas se determinó midiendo la actividad (la dosis de paciente) por cápsula. Los resultados están trazados gráficamente en la figura 8 (en la que el sistema a modo de ejemplo de la invención se denomina "Blindaje del llenado de cápsulas") y están resumidos en la tabla que sigue. Usando las directrices USP <905>, se mostró que, para 10 cápsulas, el método manual no pasaba los criterios mencionados en las USP para 10 unidades. El método de la invención, en contraste a esto, sí cumplió estos requisitos.

10

Uniformidad de contenido para el método manual y con la presente invención		
	Manual	Con CFS
Actividad	74,41 ± 6,34	74,13 ± 3:68
Todas las actividades dentro de un intervalo ≥85% y ≤115% y RSD <6%	No	Sí
Los valores representan la actividad en MBq (media ± SD); n = 10		

Conclusión

Se mostró que el método de la invención hacía el proceso de llenado de las cápsulas el doble de rápido. Los operarios informaron también de unas posibilidades reducidas de derrames o lesiones por pinchazo de aguja. Con relación a la uniformidad de las cápsulas, se mostró que el método de la invención producía cápsulas que cumplían las directrices USP. El método inventivo proporcionó una mejor uniformidad de las cápsulas en comparación con el método manual conocido.

15

Ejemplo 2: evaluación de la exposición a la radiación del blindaje del llenado de cápsulas

Introducción:

20

Se hizo un cálculo para mostrar el efecto en la exposición a la radiación periférica. El cálculo se hizo para tres isótopos de yodo, dado que estos isótopos se usan principalmente para cápsulas de compuesto en las farmacias nucleares. Los tres isótopos de yodo elegidos fueron: I-123, I-124 e I-131. En el cálculo, se eligió la actividad de 3,7 MBq para el I-123, 74 MBq para el I-124 y 1.000 MBq para el I-131. Representan las dosis de paciente normales.

Resultados:

25

La exposición a la radiación de las manos se calculó para el método manual y el método a modo de ejemplo de la invención. Los resultados se mencionan en las tablas que siguen y están trazados gráficamente en la figura 9 (la invención, en la figura 9, se denomina "CFS", que significa blindaje del llenado de cápsulas).

<b>Manual</b>							
Núclido	Actividad (MBq)	Distancia a la fuente (cm)	Tiempo de llenado (s)	Constante de la tasa de dosis (µSv/h por MBq/m <sup>2</sup> )	Blindaje (cm Volfranio)	Valor de semicapa (cm)	Exposición a la radiación para las manos (µSv)
I-123	3,7	10	23,62	0,046	0	0,1	0,11
I-124	74	10	23,62	0,17	0	0,5	8,25
I-131	1,000	10	23,62	0,066	0	0,2	43,30

<i>Invención</i>							
Núclido	Actividad (MBq)	Distancia a la fuente (cm)	Tiempo de llenado	Constante de la tasa de dosis (microSv/h por MBq/m <sup>2</sup> )	Blindaje (cm Volframio)	Valor de semicapa (cm)	Exposición a la radiación para las manos (μSv)
I-123	3,7	10	10,74	0,046	1,5	0,1	1,55 E10-6
I-124	74	10	10,74	0,17	1,5	0,5	0,47
I-131	1,000	10	10,74	0,066	1,5	0,2	0,11

#### Conclusión

5 La exposición a la radiación de las manos se calculó para dos métodos de llenado de cápsulas. Un llenado más rápido y un blindaje adicional con el método de la presente invención contribuyeron a una disminución considerable en la exposición a la radiación para las manos. Para el I-123, la exposición a la radiación se redujo casi a cero. Para el I-131, la exposición a la radiación se redujo en un factor de 394. Para el I-124, la exposición a la radiación se redujo en un factor de 17,5. Por lo tanto, la presente invención demuestra que reduce la carga de radiación sobre las manos.

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema (1) que comprende:

- 5 (i) un portacápsulas (2) que tiene un extremo inferior (2a) y un extremo superior (2b), en el que dicho portacápsulas comprende una base sólida (2c) situada en dicho extremo inferior (2a), un cuerpo sólido (2d) que se extiende hacia arriba desde dicha base sólida (2c) y un pocillo (2e) que se extiende hacia abajo dentro de dicho cuerpo sólido (2d), en el que dicho pocillo (2e) desemboca en el extremo superior (2b) de dicho portacápsulas (2) y finaliza antes de dicha base sólida (2c) y está configurado para recibir una mitad inferior (3a) de una cápsula (3), en el que dicho portacápsulas (2) está formado a partir de un material de blindaje contra la radiación, en el que preferiblemente el material de blindaje contra la radiación comprende plomo, acero o volframio;
- 10 (ii) un posicionador de agujas blindado (4) que tiene un extremo inferior (4a) y un extremo superior (4b), en el que dicho posicionador de agujas blindado (4) comprende un cuerpo sólido (4c) que define un orificio (4d) que se extiende de manera sustancialmente lineal y central a través del mismo, comprendiendo dicho orificio (4d) una sección inferior (4e) que desemboca en dicho extremo inferior (4a), y una sección superior (4f) que desemboca en dicho extremo superior (4b) y configurada para recibir una mitad superior (3b) de una cápsula (3), en el que dicho posicionador de agujas blindado (4) está formado a partir de un material de blindaje contra la radiación, caracterizado por que dicho orificio está configurado para que se ajuste sobre el cuerpo sólido, y contenerlo, de dicho portacápsulas.

20 2. El sistema (1) como se define en la reivindicación 1, en el que dicho posicionador de agujas blindado (4) comprende además una tapa (4g) configurada para ajustar sobre el extremo superior (4b) del mismo, en el que dicha tapa comprende un orificio (4h) a través de la misma, que tiene una anchura similar a la sección superior (4f) del orificio (4d) del posicionador de agujas blindado (4), en el que dicha tapa (4g) está formada a partir de un material de blindaje contra la radiación.

3. El sistema (1) como se define en cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además:

- 25 (iii) un posicionador de agujas preliminar (6) que tiene un extremo inferior (6a) y un extremo superior (6b), en el que dicho posicionador de agujas preliminar (6) comprende un cuerpo (6c) que define un orificio (6d) que se extiende de manera sustancialmente lineal y central a través del mismo, comprendiendo dicho orificio (6d) una sección inferior (6e) que desemboca en dicho extremo inferior (6a) y configurada para que se ajuste sobre el cuerpo sólido (2d), y contenerlo, de dicho portacápsulas (2), y una sección superior (6f) que desemboca en dicho extremo superior (6b) y configurada para contener una mitad superior (3b) de una cápsula (3), en el que dicho posicionador de agujas blindado (6) está formado a partir de un material rígido, en el que preferiblemente dicho material rígido comprende un plástico rígido, preferiblemente plexiglás.
- 30

35 4. El sistema (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que cada uno de los componentes es sustancialmente cilíndrico.

5. El sistema (1) como se define en cualquiera de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que dicho cuerpo (6c) de dicho posicionador de agujas preliminar (6) es sólido o un armazón.

40 6. El sistema (1) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, que comprende además medios de aseguramiento (6g) configurados para soportar una aguja dentro del orificio (6d) de dicho posicionador de agujas preliminar (6), en el que dichos medios de aseguramiento (6g) comprenden preferiblemente un muelle o un tornillo.

7. Un método para llenar una cápsula (3) de radiactividad, en el que dicha cápsula comprende una cubierta interior (3c) y una cubierta exterior (3d), en el que dicha cubierta exterior (3d) comprende un cuerpo de menor diámetro (3e) y una tapa de mayor diámetro (3f) y en el que dicho método comprende las siguientes etapas:

- (a) proporcionar el sistema como se define en la reivindicación 1;
- 45 (b) colocar dicho cuerpo de menor diámetro (3e) dentro del pocillo (2e) del portacápsulas (2);
- (c) colocar dicha cubierta interior (3c) dentro de dicho cuerpo de menor diámetro (3e);
- (d) colocar el posicionador de agujas blindado (4) sobre el portacápsulas (2) que contiene el cuerpo de menor diámetro (3e) y la cubierta interior (3c) de modo que el cuerpo sólido (2d) del portacápsulas (2) esté contenido dentro de la sección inferior (4e) del orificio (4d) del posicionador de agujas blindado (4) y una mitad superior de la cubierta interior (3c) esté contenida dentro de la sección superior (4f) del orificio (4d) del posicionador de agujas blindado (4);
- 50 (e) introducir una primera aguja (7a), fijada a una jeringa blindada (7) que contiene una solución de radiactividad en la sección superior (4f) del orificio (4d), en el extremo superior (4b) de dicho posicionador de agujas blindado (4);

- (f) inyectar la solución de radiactividad en la cubierta interior (3c);
  - (g) extraer el posicionador de agujas blindado (4);
  - (h) fijar dicha tapa de mayor diámetro (3f) a dicho cuerpo de menor diámetro (3e) de modo que dicha cubierta interior (3c) esté contenida de manera segura dentro de dicha cubierta exterior,
- 5 en el que las etapas (a)-(h) se llevan a cabo preferiblemente de modo secuencial.
8. El método como se define en la reivindicación 7, en el que dicha cápsula (3) es adecuada para su administración oral y está hecha preferiblemente a partir de un material que comprende gelatina o polímero formulado a partir de celulosa, preferiblemente gelatina dura.
- 10 9. El método como se define en cualquiera de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que dicha cubierta interior (3c) contiene una solución tampón absorbente, en el que dicha solución tampón absorbente comprende preferiblemente un polvo cristalino hidroscolopico, preferiblemente fosfato de sodio dibásico anhidro USP.
10. El método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que dicha cubierta interior (3c) contiene un estabilizador, en el que dicho estabilizador es preferiblemente edetato de disodio dihidrato.
- 15 11. El método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en el que dicha cubierta interior (3c) contiene un agente reductor, en el que dicho agente reductor es preferiblemente tiosulfato de sodio pentahidrato.
12. El método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en el que, al final de dicho método, el pH del contenido de dicha cubierta interior (3c) está en el intervalo de 7,5 a 9,0.
- 20 13. El método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7-12, en el que dicha solución de radiactividad comprende un isótopo radiactivo adecuado para su uso como un radiofármaco administrado oralmente, en el que dicho isótopo radiactivo es yodo radiactivo seleccionado de  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  y  $^{124}\text{I}$ , o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .
14. El método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en el que dicha solución de radiactividad es una solución de yoduro de sodio.
15. El método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en el que dicha solución de radiactividad es una solución de pertecnetato  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .
- 25 16. El método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7-15, en el que dicho método incluye las etapas adicionales, llevadas a cabo entre las etapas (c) y (d), de:
- (c-i) colocar el posicionador de agujas preliminar (6), como se define en la reivindicación 4, sobre el portacápsulas (2);
  - 30 (c-ii) introducir una segunda aguja (7b) en la sección superior (6f) del orificio (6d) en el extremo superior (6b) de dicho posicionador de agujas preliminar (6), en el que dicha segunda aguja (7b) tiene un calibre más pequeño en comparación con dicha primera aguja (7a);
  - (c-iii) asegurar opcionalmente dicha segunda aguja (7b) en su sitio en dicho posicionador de agujas;
  - (c-iv) perforar un agujero en la parte superior de la cubierta interior (3c) con dicha segunda aguja (7b); y,
  - (c-v) extraer el posicionador de agujas preliminar (6).
- 35 17. El método como se define en la reivindicación 16, en el que dicha etapa de aseguramiento (c-iii) se consigue a través de medios de aseguramiento (6g), preferiblemente un tornillo o un muelle, soportados dentro de dicho posicionador de agujas preliminar (6).
18. El método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7-17, que está automatizado.

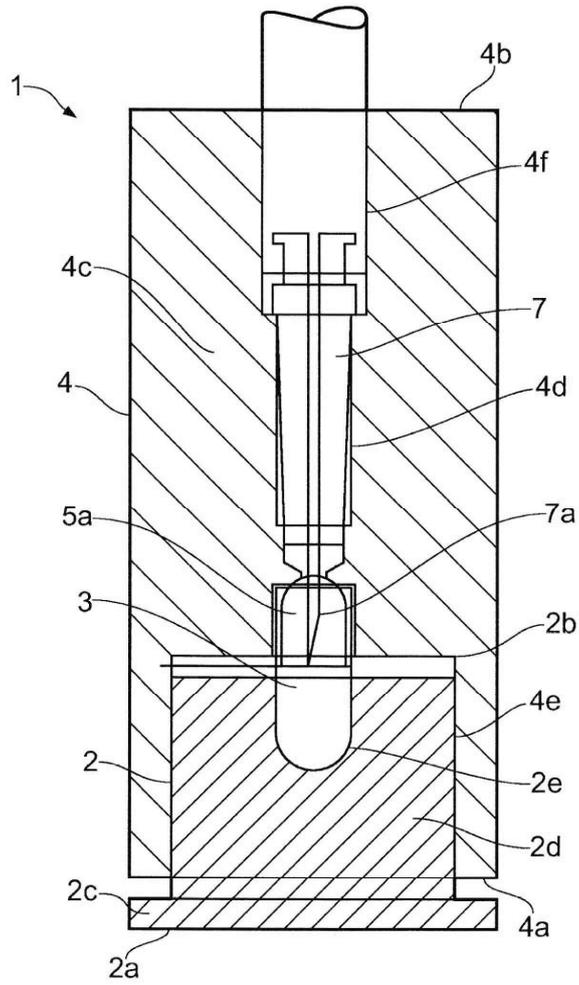


FIG. 1

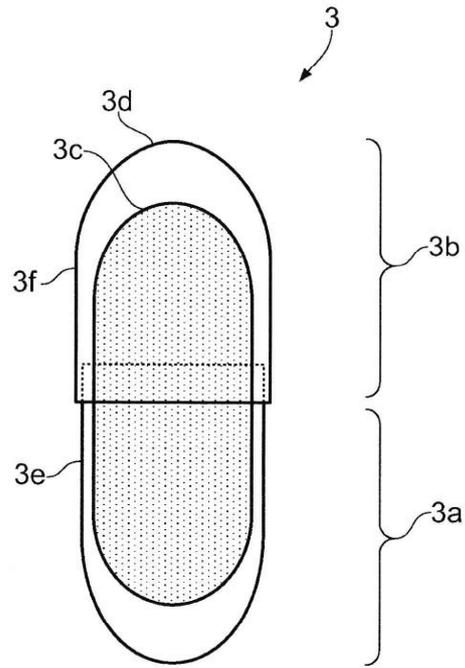


FIG. 2

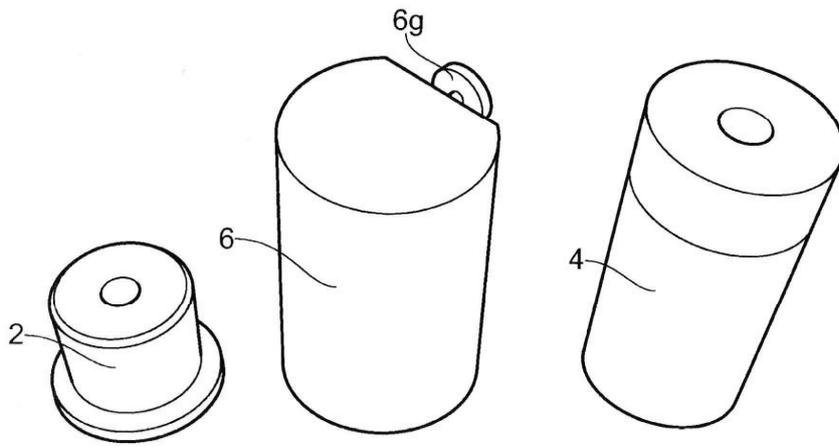


FIG. 3

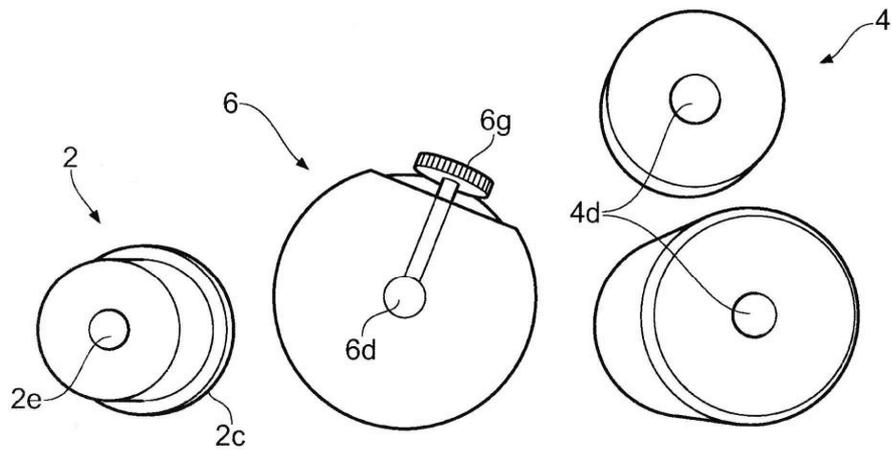


FIG. 4

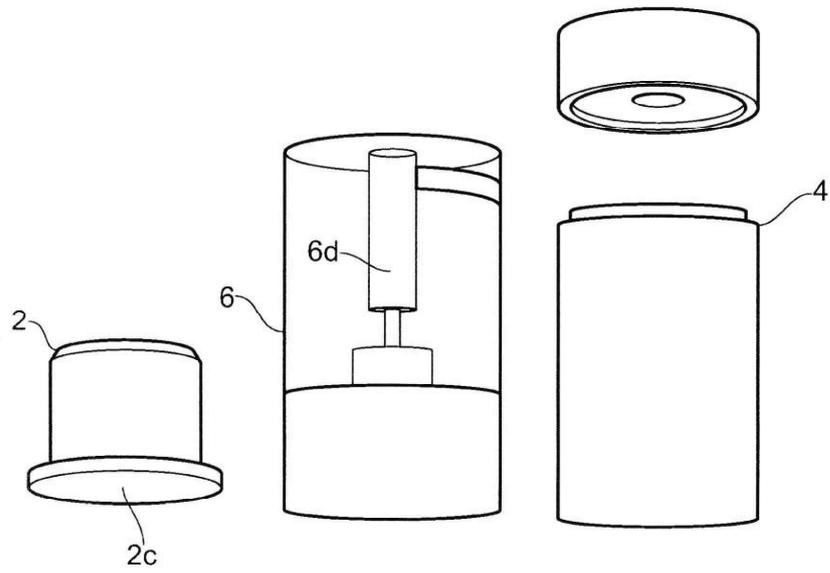


FIG. 5

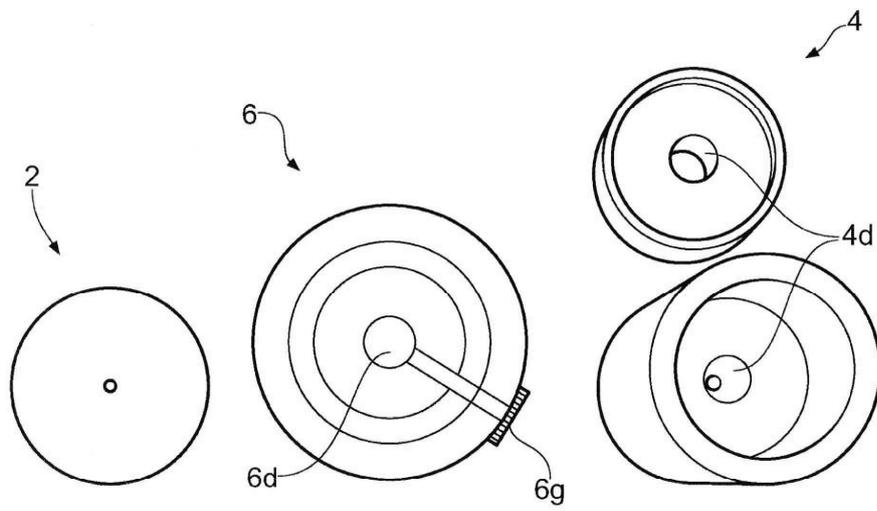


FIG. 6

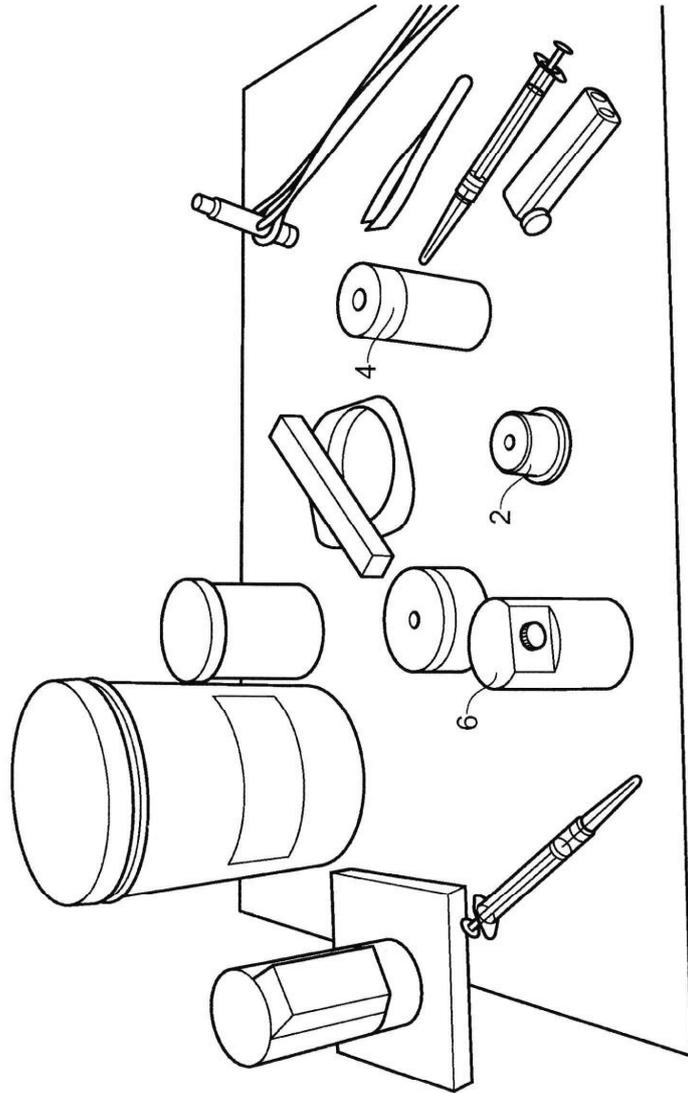


FIG. 7

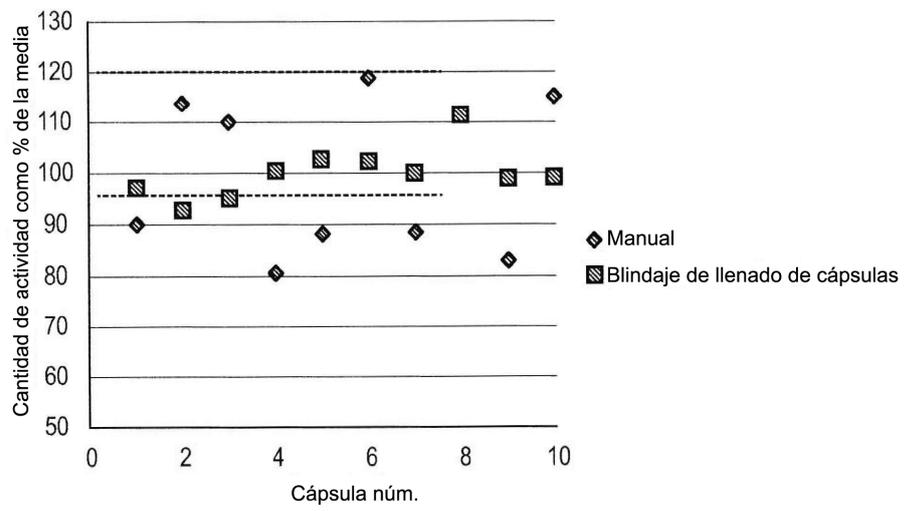


FIG. 8

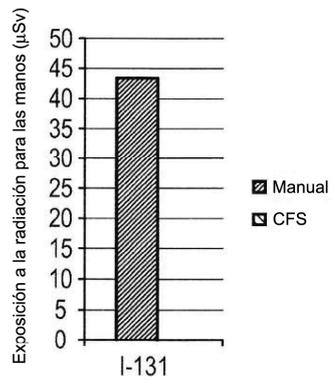
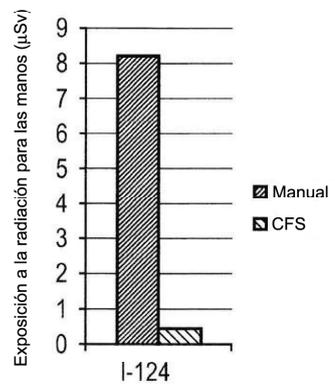
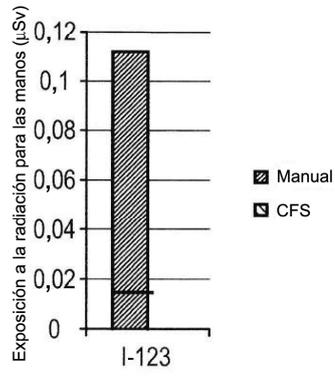


FIG. 9