

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 578**

51 Int. Cl.:

A61K 51/12 (2006.01)

A61K 103/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2006 E 06004363 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 1745803**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la producción de un aerosol radioactivo**

30 Prioridad:

11.07.2005 AU 2005903674

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

29.04.2020

73 Titular/es:

**CYCLOMEDICA AUSTRALIA PTY LTD (100.0%)
BUILDING 75 BUSINESS & TECHNOLOGY PARK
NEW ILLAWARRA ROAD
LUCAS HEIGHTS, NSW 2234, AU**

72 Inventor/es:

**BURCH, WILLIAM MARTIN;
SENDEN, TIMOTHY JOHN;
STEPHENS, ROSS WENTWORTH;
BROWITT, RODNEY JAMES y
SHAW, DAVID DEFOREST**

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

ES 2 757 578 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

Procedimiento mejorado para la producción de un aerosol radioactivo

5 CAMPO DE LA INVENCION

10 [0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para obtener imágenes de gammagrafía del interior de los pulmones de un paciente que padece una disfunción de las vías respiratorias. También se describe la producción de compuestos isotópicos susceptibles de inhalarse (incluidos compuestos químicos de tecnecio, o compuestos y mezclas) y, en particular, procedimientos mejorados para su producción.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 [0002] Cualquier discusión de la técnica anterior a lo largo de la descripción no debe considerarse en modo alguno como una admisión de que dicha técnica anterior es ampliamente conocida o forma parte del conocimiento general común en el campo.

[0003] Esta invención se refiere a un procedimiento para obtener imágenes de gammagrafía del interior de los pulmones de un paciente que padece una disfunción de las vías respiratorias. Los procedimientos para producir compuestos de nanopartículas marcadas con tecnecio encapsulados en carbono son bien conocidos.

20 [0004] La patente de Estados Unidos número 5064634 de Burch titulada "Procedimiento para formar un vapor metálico radiactivo" y la patente de Estados Unidos número 5.228.444 de Burch titulada "Dispositivo para producir una composición de radionúclidos de gas ligero" describen un procedimiento y un aparato para producir tales aerosoles para inhalar marcados con radionúclidos. En particular, se describe un crisol de carbono calentado a una temperatura dentro del rango de entre 1.500° a 2.500° Celsius. El producto de aerosol resultante se descubrió más tarde consistente en el compuesto de nanopartículas descrito por Senden et al., (J. Nuclear Med. 38: 1327-33, 1997) quien también informó sobre la incorporación de otros isótopos. El producto es adecuado para su utilización como un aerosol radioactivo que puede utilizarse en diagnósticos médicos para imágenes de gammagrafía del interior de los pulmones de un paciente que padece una disfunción de las vías respiratorias.

30 [0005] La patente de Estados Unidos número 5.792.241 de Browitt titulada "Dispositivo de precipitación" describe un procedimiento y un aparato para dispersar el compuesto de nanopartículas en un medio acuoso.

[0006] El documento EP 0181092 A2 de IJ & LA Tetley Mfg PTY, revela un sistema general para producción de aerosoles de nucleótidos radiactivos, que incluye la producción de aerosoles de tecnecio.

35 [0007] Brown et al., 2010 (Aerosol Science and Technology 32: 325-337 (2000)) describe un procedimiento para radiomarcación de agregados de partículas de carbono ultrafinas con tecnecio-99m. El radioisótopo es un emisor gamma de corta duración ($t/2 = 6,02$ h) comúnmente utilizado en estudios en humanos donde se emplean procedimientos de gammagrafía. Las partículas primarias de carbono, cuya agregación está controlada por la concentración y el tiempo, se produjeron mediante formación de arco entre electrodos de grafito bajo una atmósfera de argón. La radiomarcación de partículas se logró aplicando una solución de pertecnetato sobre las puntas de los electrodos previamente a la formación del arco.

40 [0008] Mikelsons y Pinkerton, 1986 (Appl. Radiat. Isot. Vol. 37, No. 9, páginas 991-994, 1986) revelan una celda de flujo de electrólisis en masa empaquetada con partículas de carbono y se proporcionan planes de construcción detallados. La rápida generación de complejos de formato de tecnecio a partir de la electrólisis de una solución tampón de pertecnetato/formato muestra la eficiencia electrolítica de la celda de flujo.

45 [0009] El documento WO 00/48202 describe un proceso para recuperar el tecnecio disuelto de un medio alcalino acuoso que implica la utilización de una celda electroquímica. La celda tiene un cátodo poroso a través del cual pasa el medio mientras se alimenta una corriente entre el ánodo y el cátodo para reducir electrolíticamente el tecnecio a una valencia de cuatro o menor.

[0010] En la técnica anterior, los procedimientos de producción de compuestos de nanopartículas marcadas con tecnecio encapsuladas en carbono, tienen una serie de desventajas.

50 1) El procedimiento de carga del crisol generador de carbono con radionúclido generalmente se limita a la evaporación de una solución de radionúclidos o adición directa de un sólido. Utilizando el tamaño de partícula en fase de vapor con instrumentación apropiada, ahora se ha encontrado, desafortunada y sorprendentemente, que ambos procedimientos dan lugar a una contaminación considerable del aerosol con partículas grandes de cloruro sódico (> 200 nm de diámetro) que se originan a partir de la solución salina utilizada para eluir generadores de tecnecio. La contaminación salina puede ser particularmente apreciable, cuando se emplean múltiples cargas del crisol para concentrar el eluido de radionúclidos generadores de tecnecio más débiles o más antiguos. Múltiples cargas (por ejemplo, tres veces o más) son a menudo utilizadas en el entorno clínico, especialmente en países donde solo están disponibles generadores de tecnecio de baja actividad específica (por ejemplo, 60 GBq). Obviamente, las partículas de cloruro sódico son solubles en agua y, por lo tanto, se disuelven rápidamente en superficies húmedas, como las vías respiratorias pulmonares, y pueden ser portadores de tecnecio sin encapsular en forma soluble. Esto puede conducir a imágenes deficientes de los pulmones.

65 2) Utilizando las condiciones descritas en la técnica anterior se produjeron aerosoles contaminados con cantidades sorprendentemente grandes de radionúclido soluble en agua libre. Este es el resultado de la sublimación rápida del cloruro sódico más volátil que expelle radionúclido del crisol antes de que suceda la encapsulación de carbono. Contaminantes radiactivos sin encapsular en el aerosol pueden conducir al resultado desfavorable de que los

mismos se disuelvan en la superficie de los pulmones de un paciente y posteriormente pasen al torrente sanguíneo y a los vasos linfáticos. Es de esperar que la contaminación con radionucleido soluble libre degradará la calidad de la imagen de las vías aéreas, por difusión de la señal lejana de la superficie interior de los pulmones, disminuyendo así la relación señal/ruido específica. Más importante aún, también expone innecesariamente al paciente a una dosis sistémica significativa de radionucleido que continúa durante algunas horas después del procedimiento de captura de imagen.

3) En el documento US 5.064.634, se ha encontrado que las condiciones propicias reveladas para la generación de aerosoles producen malos resultados. Se conjetura que el calentamiento resistivo del crisol de carbono no es suficiente para producir cantidades óptimas de un producto para obtención de imágenes adecuado.

3) La única descripción proporcionada en el documento US 5.064.634 referida al procedimiento de calentamiento del crisol es que debe calentarse "preferiblemente a, al menos, 2200° C". Se ha encontrado que las partículas formadas usando este rango de temperatura como guía, pueden contaminarse con radionucleidos libres, lo que nuevamente conduce a la degradación de la imagen y a la dosificación sistémica. Además, se detectaron partículas más grandes (> 200 nm de diámetro) de carbono sin estructurar en algunos rangos de temperatura más altos. Es de esperar que las partículas más grandes produzcan imágenes de las vías aéreas menos favorables, penetrando menor distancia en los pulmones antes de adherirse a las superficies de las vías respiratorias.

4) En el documento US 5.064.634 no se especifica ni la duración del calentamiento del crisol en el generador ni el tiempo en que se permite que el producto de aerosol resida en el aparato antes de la inhalación por parte del paciente. Se ha detectado que estos factores son críticos en la producción de partículas.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0011] Es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para la obtención de imágenes de gammagrafía del interior de los pulmones de un paciente que padece una disfunción de las vías respiratorias.

[0012] Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento especificado en la reivindicación 1.

[0013] Preferentemente, el isótopo puede constar de tecnecio. Preferiblemente, el caudal electrolítico que atraviesa el crisol, puede estar comprendido sustancialmente, entre 0,1 a 0,7 ml por minuto. La corriente a través de la celda electrolítica puede estar comprendida sustancialmente entre 1 y 10 miliamperios. La duración de la electrólisis puede ser sustancialmente de entre 10 y 60 minutos.

[0014] Preferentemente, el portador de isótopo puede constar de una sal, idealmente cloruro sódico. La sublimación puede darse en una atmósfera de argón. La sublimación ocurre en una atmósfera de argón purgando una cámara durante sustancialmente entre 2 y 10 minutos. Preferiblemente, la temperatura a la que ocurre la sublimación es sustancialmente de 1.200 a 1.800 grados Celsius. La duración de la sublimación puede ser, sustancialmente, de entre 10 y 20 segundos.

[0015] De manera preferida, la ablación se produce en una atmósfera de argón. El tiempo de elevación de temperatura para ablación puede ser sustancialmente de 0,3 a 0,7 segundos. La temperatura de la ablación puede estar comprendida sustancialmente entre 2.740 y 2.780 grados Celsius. La ablación puede darse sustancialmente entre 2,5 y 3,5 segundos. El aerosol isotópico extraído es inhalado por un paciente para la obtención de imágenes médicas.

[0016] Además, el aerosol puede someterse periódicamente a captura en agua y análisis para determinar la eficiencia operativa del procedimiento. El análisis puede incluir preferiblemente un análisis de niveles de pertechnetato libre o niveles de carbono en exceso.

[0017] A menos que el contexto requiera claramente lo contrario, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, las palabras "constar de", "constando de" y similares deben interpretarse en un sentido inclusivo en lugar de un sentido exclusivo o exhaustivo; es decir, en el sentido de "incluir, pero no limitarse a".

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0018] Ahora se describirá ahora, una realización preferida de la invención, solo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

- La figura 1 ilustra un diagrama de flujo de las etapas de un procedimiento para formar un compuesto isotópico susceptible de ser inhalada;

- las figuras 2A y 2B ilustran varias vistas en planta de diseños de crisol alternativos;

- La figura 3 es una vista en sección del concentrador electrolítico;

- Las figuras 4 y 5 ilustran vistas en sección, detallada, de porciones del concentrador electrolítico;

- La figura 6 ilustra el perfil térmico para la ablación por plasma;

- La figura 7 ilustra las características de la fase de vapor del aerosol producido por el proceso de la técnica anterior; y

- La figura 8 ilustra las características de la fase de vapor del aerosol producido por la formación de un compuesto isotópico susceptible de inhalarse.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES Y OTRAS.

[0019] Las realizaciones preferidas de la presente invención proporcionan una mejora sustancial de los aerosoles radiactivos adecuados para usarse en la obtención de imágenes de las vías aéreas del paciente.

[0020] La realización preferida implica un proceso de múltiples etapas para controlar cuidadosamente la producción de un agente de obtención de imágenes pulmonares optimizado, que comprende un aerosol de nanopartículas radiactivas estables que son sustancialmente insolubles en agua. La realización preferida, se ha derivado en parte del uso exhaustivo del dimensionado de partículas en fase de vapor y el análisis fisicoquímico de la fase líquida para permitir una especificación próxima de las condiciones precisas que permiten la producción comercial de un aerosol que es, particularmente adecuado, para el diagnóstico médico por imagen que representa una mejora considerable del estado de la técnica. La realización preferida también incluye preferiblemente procedimientos innovadores para el control de calidad del producto de obtención de imágenes.

[0021] La realización preferida aborda los siguientes problemas:

1) Carga de crisol electrolítico

[0022] El nivel de cloruro sódico soluble en agua y del radionúclido libre sin encapsular (es decir, pertecnetato) que contamina el aerosol debe minimizarse. Sorprendentemente, se ha encontrado que esto se puede lograr utilizando un procedimiento novedoso de carga del crisol, empleando la concentración electrolítica del radionúclido. También se ha detectado que la carga evaporativa de crisoles, en la técnica anterior estándar, en dispositivos de creación de compuestos de nanopartículas marcadas con tecnecio encapsulados en carbono, puede producir niveles de contaminación de pertecnetato mayores del 20% de la radiactividad total del aerosol, y puede ser tan elevada como un 60% de la radiactividad del aerosol administrado al paciente. Por el contrario, se ha descubierto que la contaminación por pertecnetato sin encapsular, puede reducirse a menos del 6% mediante la carga electrolítica de crisoles.

[0023] La carga electrolítica también permite el uso directo de isótopos de generadores de tecnecio más débiles, así como la amplia utilización de generadores de tecnecio estándar, al proporcionar un procedimiento para la concentración de radionúclidos en un crisol de carbono sin aumentar la carga de cloruro sódico del crisol. El uso extendido de generadores de isótopos estándar, a su vez, proporciona un considerable ahorro de costes para el hospital en la compra de radioisótopos.

2) Sublimación del cloruro sódico portador

[0024] El calentamiento del crisol en dos etapas se ha encontrado ventajoso para reducir la contaminación del aerosol con cloruro sódico soluble; durante la primera etapa, el crisol se eleva a una temperatura adecuada para la sublimación de cloruro sódico portador (por ejemplo, 1685° C) y en la segunda etapa, el crisol se mantiene a una temperatura adecuada para la ablación por plasma del radionúclido a partir del crisol (por ejemplo, 2775° C). El calentamiento en la primera etapa tiene un tiempo de elevación relativamente lento de aproximadamente 1 segundo para alcanzar 1685° C y se mantiene a esa temperatura durante un período de entre 5 y 20 segundos para efectuar la sublimación del cloruro sódico. Durante esta fase, el cloruro sódico, en fase de vapor, se elimina continuamente mediante purga con argón concurrente con un filtro de purga de seguridad.

3) Control de tiempo de elevación de temperatura

[0025] Las condiciones de habilitación para ablación apropiada del crisol son más complejas que el simple calentamiento del crisol a una temperatura particular. Específicamente, el tiempo transcurrido hasta que el crisol alcanza la temperatura deseada es crítico. Además, las condiciones dentro de la cámara del crisol deben permitir la inducción y el mantenimiento de un plasma de corriente alterna (AC) a esa temperatura. El plasma AC es necesario para la ablación y encapsulación con carbono de partículas de radionúclidos de la superficie del crisol. El simple hecho de calentar el radionúclido en un crisol de carbono no producirá un producto adecuado para la obtención de imágenes. La realización preferida proporciona la inducción termiónica de plasma a través de la abertura del crisol, no simplemente el calentamiento resistivo del cuerpo del crisol. Esta condición se satisface utilizando una fuente de alimentación de AC regulada por microprocesador que produce un tiempo de elevación extremadamente rápido (aproximadamente 0,4 segundos) en el perfil térmico del crisol a la temperatura de ablación completa. La inducción de plasma también se ve mejorada por la presencia de iones de sodio y el gas de purga de argón (es decir, el argón se ioniza fácilmente a altas temperaturas).

4) Control temperatura de ablación

[0026] El tamaño de las nanopartículas encapsuladas en carbono del aerosol producidas por ablación por plasma del crisol de grafito - al menos en el rango de 2600 a 2900° C-, es una función directa de la temperatura de ablación. El rango óptimo de temperatura de ablación del crisol para formación de un aerosol de partículas de tecnecio encapsuladas en carbono de menos de 100 nm de diámetro se encuentra en el rango de 2760 ± 20° C. Este rango de temperatura produce cantidades apreciables de nanopartículas de radionúclidos encapsuladas en carbono insolubles en agua con un tamaño máximo de aproximadamente 90 nm de diámetro, es decir, lo suficientemente pequeño como para favorecer la penetración pulmonar profunda después de la inhalación. Estas nanopartículas no liberan radionucleidos apreciablemente solubles en contacto con el agua, incluso en condiciones de autoclave. La

purga del generador con argón es crítica para la formación de plasma de estas pequeñas partículas, ya que se cree que la presencia de oxígeno, destruye selectivamente las partículas más pequeñas.

[0027] A partir del análisis de partículas en fase de vapor, se ha descubierto que el tamaño de las partículas producidas en el aerosol es una función directa de la temperatura de ablación del crisol, y que las partículas encapsuladas en carbono adecuadas para la obtención de imágenes (<150 nm de diámetro) se producen en un estrecho rango de temperatura que es 500 - 600° C más alto que el especificado previamente.

5) Control del tiempo de ablación

[0028] Para producir suficientes partículas encapsuladas sin producción de carbono en exceso, se ha determinado la duración óptima de la ablación del crisol a $2760 \pm 20^\circ \text{C}$. En las condiciones de ablación del crisol descritas anteriormente, la ablación por plasma termiónico del radionúclido se produce muy rápidamente y el calentamiento prolongado solo produce en el crisol más carbono no deseado. La duración óptima de la ablación por plasma a $2760 \pm 20^\circ \text{C}$ es de aproximadamente 2,5 a 3,5 segundos.

[0029] Se requiere la inducción termiónica de plasma a través de la abertura del crisol, que a continuación extrae un aerosol de carbono y partículas de radionúclidos de la superficie del crisol. Esto se pone de manifiesto por:

a) el marcado aumento en la producción de aerosol de partículas de carbono de un crisol tratado con cloruro sódico en comparación con un crisol sin tratar; incluso pequeñas cantidades de iones de sodio son bien conocidas por promover la emisión termiónica,

b) el marcado aumento en la conductividad de un crisol cargado por encima de 1800°C , coherente con producción de arco a través de un gas ionizado (el argón se ioniza fácilmente),

c) cambios visibles en la superficie del crisol, producidos mediante descarga de arco.

6) Disponibilidad inmediata para reducción de agregado

[0030] De manera sorprendente, se ha encontrado que la agregación de partículas encapsuladas en el aerosol es muy rápida y pronunciada. La escala de tiempo implicada es de segundos en lugar de minutos. Por consiguiente, en las realizaciones preferidas, el aerosol compuesto de nanopartículas marcadas con tecnecio encapsulado en carbono está inmediatamente disponible para el paciente a partir de la emisión de partículas desde el crisol del generador. La duración del calentamiento del crisol se mantiene muy baja e, idealmente, las partículas emitidas por el crisol se recogen continuamente en el argón que fluye que es inhalado en línea por el paciente, sin demora en la cámara del crisol. Aunque la temperatura del crisol es muy alta, no hay problemas de temperatura del aerosol-para el paciente: la temperatura de salida del aerosol después pasar a través del generador/sistema de suministro es próxima a la temperatura ambiente.

[0031] Una justificación adicional para la inhalación del aerosol por parte del paciente es que, la agregación en fase de vapor no solo acumula rápidamente radioactividad en partículas más grandes, sino que también disminuye notablemente la fracción de radioactividad presente en partículas más pequeñas. Son las partículas de aerosol más pequeñas las que proporcionan la mejor imagen de las partes extremas pulmón, y no las más grandes. Las partículas más grandes permanecen más arriba en las vías respiratorias y no penetran en las partes extremas más lejanas de los pulmones. Se deduce que puede requerirse menos radionúclido para cada imagen pulmonar si puede ser inhalada una mayor proporción de radionúclido a los pulmones como partículas insolubles más pequeñas. Además, cualquier reducción en la exposición del paciente a la radioactividad resultante de partículas más grandes es ventajosa para minimizar las complicaciones en el paciente como resultado del procedimiento de obtención de imágenes.

[0032] El tamaño de las partículas de aerosol aumenta rápidamente debido a la agregación, y las partículas agregadas grandes se depositan rápidamente fuera del aerosol en el interior de la cámara. Por lo tanto, mientras que una gran proporción de la radiactividad está presente inicialmente en pequeñas partículas de aerosol muy adecuadas para la obtención de imágenes pulmonares, en 3 minutos esta radioactividad desaparece de las paredes de la cámara del dispositivo generador. De hecho, el aerosol liberado después de la retención en la cámara durante unos pocos minutos está enriquecido con cloruro sódico soluble en agua y partículas de radionúclidos libres.

7) Control de Calidad

[0033] Para proporcionar una supervisión del funcionamiento normal de la generación de aerosol, se han incorporado procedimientos de control de calidad en el dispositivo. Esto ayuda a mantener la idoneidad uniforme del producto en aerosol para el diagnóstico por imagen pulmonar. Otros sistemas que no incorporan estas o similares medidas de control de calidad presentan el riesgo de que los pacientes no reciban una dosis para obtención de imágenes óptima y, al mismo tiempo, minimicen la exposición sistémica posterior al procedimiento.

[0034] La realización preferida, por lo tanto, también incluye pruebas periódicas del producto de aerosol mediante captura de las nanopartículas de radionúclidos encapsuladas en carbono en una dispersión acuosa utilizando un precipitador de sonicación electrostática (como el descrito en la patente de Estados Unidos 5.792.241). Las partículas capturadas se encuentra entonces disponibles como una dispersión acuosa estable adecuada para el análisis de, al menos, el pertecnetato libre (procedimiento de cromatografía de capa fina) y el exceso de carbono (procedimiento de dispersión de luz). Estas pruebas simples utilizan datos de referencia de una base de datos de generadores cuidadosamente controlados con los que se compara la medición actual.

Descripción general del nuevo proceso de creación de compuesto de nanopartículas marcadas con tecnecio encapsulado en carbono

[0035] El proceso de producción de aerosol de la realización preferida consiste en las siguientes tres etapas:

- 1) La carga de crisol de grafito por deposición electrolítica de radionúclido en un dispositivo concentrador especialmente diseñado.
- 2) Pre calentamiento del crisol con purga de argón en un generador modificado para eliminar el cloruro sódico por sublimación a una temperatura por debajo del punto de ebullición del radionúclido.
- 3) Ablación por plasma de partículas de radionúclidos encapsulados en carbono del crisol de grafito utilizando un perfil térmico bien controlado y con flujo continuo de gas argón dirigido en línea hacia el paciente.

[0036] Este proceso de tres etapas anterior incluye varias divergencias sustanciales respecto de la tecnología de la técnica anterior conforme a lo siguiente:

Etapa 1

[0037] La carga de radionúclidos en el crisol de grafito se realiza ahora utilizando un concentrador electrolítico. En el proceso estándar de creación de compuesto de nanopartículas marcadas con tecnecio encapsulado en carbono, el crisol se carga típicamente evaporando en el crisol simplemente una o más cargas de una solución de radionúclido. Sorprendentemente, se ha encontrado que la carga electrolítica de crisoles logra preparaciones de aerosol que tienen una menor contaminación en cloruro sódico soluble en agua y radionucleido libre (sin encapsular) (tal como pertecnetato soluble en agua).

Etapa 2

[0038] El diseño del generador de compuesto de nanopartículas marcadas con tecnecio encapsulado en carbono ha sido modificado y las condiciones de calentamiento del crisol de grafito han cambiado para proporcionar una subrutina de pre calentamiento. El pre calentamiento elimina el cloruro sódico del crisol cargado por sublimación a 1685° C en una corriente de purga de argón. El cloruro sódico sublimado se captura en un filtro de purga.

Etapa 3

[0039] El diseño del generador de compuesto de nanopartículas marcadas con tecnecio encapsulado en carbono ha sido modificado y las condiciones de ablación del crisol han cambiado para permitir:

- Eliminación de trampas de aire en la cámara del crisol y permitir la purga de argón estratificado de la cámara del crisol para eliminar de manera eficaz toda traza de aire antes del calentamiento del crisol.
- Adición de controles que permitan el calentamiento en dos etapas como anteriormente con flujo continuo de gas argón durante la sublimación del cloruro sódico y durante la ablación por plasma del crisol.
- Un perfil térmico modificado para ablación del crisol - en las realizaciones preferidas se requiere que la temperatura del crisol aumente bruscamente en el intervalo de 2000° C a 2800° C, preferiblemente en aproximadamente 0,4 segundos.
- Control de temperatura estrictamente regulado de la ablación por plasma del crisol para lograr el rango óptimo de temperatura de ablación de 2750° C a 2780° C con una estabilidad de $\pm 15^\circ$ C.
- Reducción de la duración de la ablación del crisol de 15 segundos a 2,5 – 3,0 segundos.

Diagrama de flujo del proceso

[0040] Dirigiendo la atención inicialmente a la figura 1, se ilustra un diagrama de flujo 1 de las etapas implicadas en la formación de un compuesto isotópico susceptible de inhalarse.

[0041] El procedimiento para formar un compuesto isotópico susceptible de inhalarse consiste en las etapas centrales, 10 y 11, cada una de las cuales se divide en una serie de sub etapas. La primera etapa, 10, trata de la carga del crisol, y la segunda etapa, 11, con la preparación del crisol. La etapa de proceso 12 está relacionada con la preparación del paciente para el procedimiento de obtención de imágenes.

Carga del crisol 10

[0042] La etapa de carga de crisol 10 consta de tres sub etapas secundarias que incluyen la elución de un generador de tecnecio con solución salina 15, cargar un concentrador electrolítico con el eluido 16 y cargar un crisol mediante electrólisis 17.

[0043] El crisol presenta deseablemente las siguientes características:

- El material del crisol es preferiblemente de un grafito de alta pureza, como el designado por el número de producto G347S fabricado por Tokai Carbon Co Ltd de Japón.
- La dimensión preferida del crisol es aproximadamente de 32 mm de largo x 6,35 mm de ancho por 6,35 mm de alto. Se puede usar una diversidad de tamaños de crisol, pero se encuentra limitado por la capacidad de la máquina generadora para calentar eléctricamente el crisol a la temperatura adecuada lo suficientemente rápido como para iniciar y mantener las condiciones de ablación por plasma necesarias. El último factor limitante es la corriente extraída de la fuente de alimentación del generador, que generalmente debe ser inferior a 20 amperios.

- El volumen del crisol puede aumentarse en un rango de hasta 300 microlitros. Los crisoles ovales pequeños y los crisoles hexagonales y ovales más grandes usados para obtener los resultados descritos en este documento tenían un volumen de entre 100 microlitros y aproximadamente 140 microlitros. El volumen del crisol está limitado solo por la capacidad del generador de activar la mayor resistencia del crisol de mayor volumen.

- La forma del crisol está destinada principalmente a concentrar la producción de calor (es decir, la resistencia eléctrica) en la parte central del crisol. Para lograr esto, las paredes del crisol se pulen más finamente que los contactos finales y los vástagos.

- Los crisoles antes de su uso se limpian mediante ultrasonidos para eliminar las partículas de grafito adherentes formadas durante el proceso de pulido.

[0044] Inicialmente, se obtiene un isótopo de tecnecio en forma de un pertecnetato de sodio eluido con solución salina de la matriz de alúmina de un generador de descomposición de molibdeno, que es el procedimiento comercial estándar para obtener isótopo de tecnecio. El tecnecio se concentra luego en un crisol de carbono mediante un procedimiento de concentración electrolítico. Los crisoles de carbono de ejemplo se pueden conformar como se muestra en las figuras 2A y 2B.

[0045] El procedimiento electrolítico de concentración permite que el isótopo provenga de generadores de tecnecio con una baja actividad de elución. Las nanopartículas producidas a partir de este procedimiento tienen un nivel de contaminación de pertecnetato inferior al 6%, que es menor que los procedimientos de producción de nanopartículas por evaporación.

[0046] La figura 3 es una vista en sección de una forma de un concentrador electrolítico adecuado 33 para usar con la elución. Un crisol 34 forma el cátodo del concentrador y se coloca sobre una junta de caucho de silicona 35 dentro de una cámara 36 formada por dos partes de acoplamiento 37, 38. El crisol se mantiene en posición por medio de un tope 39 y un tornillo de ajuste de presión 40. El ánodo de la celda consiste en un fino alambre de platino 41 que discurre por el centro del tubo de suministro de fluido. El tubo está comunicado con un tubo cónico Luer 43 de entrada de líquido a través de un inserto de policarbonato 44. La solución salina de isótopo se bombea en la cámara 36 y sale a través del cono Luer de salida 45 a un depósito donde es recirculado. La carcasa exterior 37, 38 puede estar conformada de teflón o materiales recubiertos de teflón.

[0047] Las figuras 4 y 5 ilustran la formación del cátodo de crisol con más detalle, ilustrando la figura 4 una vista lateral mientras que la figura 5 ilustra una vista superior. El crisol 34 está interconectado a un contacto del alambre de platino 47 que se mantiene en su lugar contra el crisol mediante caucho de silicona 49. El alambre está conectado al tornillo de contacto 48 que forma la entrada de alimentación negativa.

[0048] En la siguiente tabla 1 se muestran los parámetros operativos típicos.

TABLA 1

COMPONENTE DE PROCESO	PARÁMETRO	RANGO	VALOR PREFERIDO
Concentrador carga	Caudal electrolítico a través del crisol	0,1 – 0,7 ml/min	0,33 ml/min
	Corriente constante a través celda electrolítica	1 – 10 mA	5 mA
	Duración electrólisis	10 – 60 min	30 min

[0049] El eluido salino de un generador de tecnecio se hace circular de manera continua a través de las paredes de un crisol de grafito poroso bajo la presión de una bomba peristáltica. El crisol 34 forma el cátodo de una celda electrolítica, consistiendo el ánodo en el alambre de platino fino 44 colocado en la abertura del crisol. El radionúclido se deposita en la superficie de grafito dentro de la abertura del crisol. La acumulación de radionúclidos en el crisol puede controlarse convenientemente por la pérdida de radiactividad del líquido circulante, por ejemplo con un contador Geiger colocado sobre unos pocos bucles del circuito de tubos 46.

[0050] Utilizando la disposición descrita como un concentrador electrolítico, el tecnecio se concentra en la superficie interna del crisol de grafito por la acción combinada de la electrólisis y el bombeo continuo de la solución salina de isótopos.

Preparación del crisol 11

[0051] Volviendo a la figura 1, la etapa de preparación del crisol 11 incluye las sub etapas secundarias de colocar el crisol en el generador 18, purgar la cámara de calentamiento con argón 19 y eliminar el cloruro sódico por sublimación.

[0052] Se ha encontrado sorprendentemente que una etapa de precalentamiento, cuidadosamente controlada después de la carga del crisol y antes de la generación de partículas, tiene un efecto marcado sobre la naturaleza de las nanopartículas que posteriormente se eliminan con plasma del crisol a una temperatura más alta. Durante la etapa de precalentamiento, se elimina un portador, típicamente cloruro sódico, preferiblemente por evaporación en un flujo de gas inerte tal como argón que se mantiene a una temperatura adecuada y durante un tiempo predeterminado. Se ha encontrado que las condiciones descritas, a continuación, en la tabla 2, son adecuadas para sublimación eficaz de cloruro sódico. Para otros portadores, se puede seguir el protocolo con una variación

adecuada del tiempo de elevación y la temperatura. El punto de ebullición del portador debe ser inferior al rango de temperatura que conduce a la pérdida de isótopos del crisol.

TABLA 2

5

COMPONENTE DE PROCESO	PARÁMETRO	RANGO	VALOR PREFERIDO
Precalentamiento del crisol para eliminación de cloruro sódico	Purga con argón de cámara crisol – Caudal	6 – 14 litros/min	8 litros/min
	Purga con argón de cámara crisol – Duración	3 - 10 min	6 min
	Tiempo de elevación temperatura del crisol para sublimación de cloruro sódico	0,8 – 1,5 segundos	1,0 segundo
	Temperatura para sublimación de cloruro sódico del crisol	1200 – 1800° C	1685° C
	Duración de sublimación de cloruro sódico del crisol	5 -20 segundos	10 segundos

10 **[0053]** Las condiciones operativas preferidas mostradas en la tabla 2, a saber, 1685° C durante 10 segundos, proporcionan la evaporación del cloruro sódico mediante calentamiento del crisol y purga de gas inerte. El proceso se lleva a cabo preferiblemente en un dispositivo adecuadamente modificado de un tipo como el descrito en el documento US 5.064.634. No se ha apreciado previamente que la duración de la etapa de precalentamiento afecte a parámetros tales como:

15 1. Emisión de carbono desde el crisol durante la ablación por plasma. Precalentamiento del crisol durante, al menos 5 segundos a una temperatura superior al punto de ebullición del cloruro sódico (por ejemplo, 1685° C) pero inferior a la temperatura utilizada para inducir el plasma termoiónico (por ejemplo, 2750° C), demostró que reduce notablemente la cantidad de carbono libre posteriormente eliminado del crisol.

20 2. Niveles de contaminación por pertecnetato de la dispersión de nanopartículas. El precalentamiento del crisol durante, al menos 5 segundos, produce una reducción significativa en el nivel de pertecnetato de marcado soluble en agua, que contamina la dispersión de nanopartículas. Las nanopartículas producidas después de un precalentamiento suficiente del crisol tienen mayor estabilidad en presencia de calor, es decir, se libera menos marcado de pertecnetato libre en solución de estas suspensiones de nanopartículas durante procesamiento de autoclave

Ablación por plasma

25 **[0054]** El crisol previamente tratado de la etapa 11 se calienta instantáneamente de acuerdo con el perfil de calentamiento establecido en la figura 6 a una temperatura de 2740 - 2780° C (71) durante 3 segundos por medio de un servo dispositivo electrónico, que produce un perfil de calentamiento de crisol fuertemente regulado que presenta un tiempo de elevación corto 72 (por ejemplo, 0,3 segundos) seguido de una meseta
30 plana 71 que mantiene una temperatura de aproximadamente 2760° C ± 20° C durante el período de calentamiento predeterminado. Estas condiciones se producen modificando el controlador electrónico del dispositivo descrito en el documento US 5.064.634. El régimen de calentamiento de la realización preferida difiere del documento US 5.064.634 en que dicho documento US 5.064.634 menciona brevemente solo el calentamiento resistivo a 2200° C de un crisol de carbono que contiene un radionúclido sólido. En
35 contraposición, el proceso de realización preferido incluye el precalentamiento del crisol y la eliminación del portador antes de la emisión de nanopartículas y el mantenimiento estricto de la temperatura durante la inducción de plasma termoiónico y la ablación de partículas. Las condiciones de funcionamiento deseadas de la realización preferida se muestran, a continuación, en la tabla 3:

TABLA 3

COMPONENTE DE PROCESO	PARÁMETRO	RANGO	VALOR PREFERIDO
Ablación por plasma	Purga con argón de cámara crisol – Caudal	2 – 4 litros/min	3 litros/min
	Tiempo de elevación temperatura del crisol para ignición plasma	0,3 – 0,7 segundos	0,4 segundos
	Temperatura crisol para ablación por plasma	2740 – 2780° C	2765° C
	Duración ablación por plasma	2,5 – 3,5 segundos	3,0 segundos

[0055] La figura 6 muestra un perfil térmico real para la ablación por plasma de AC regulada de un crisol de grafito que se mantiene a 2800° C durante 2,5 segundos y muestra el corto tiempo de elevación 72 de aproximadamente 0,3 segundos para completar la temperatura de ablación.

[0056] La corriente máxima que se requiere en la presente realización para lograr la elevación rápida hasta la temperatura de ablación máxima es de 572 amperios, que se reduce a una corriente de 508 amperios para mantener la temperatura durante la meseta 71, aunque se apreciará que el valor real de la corriente variará de un dispositivo a otro. La temperatura se controla utilizando un pirómetro óptico Luxtron calibrado a una longitud de onda de 950 nm.

[0057] La figura 7 y la figura 8 ilustran una comparación de las características de partículas de fase de vapor resultantes de aerosoles de la técnica anterior y el presente proceso, la figura 7 ilustra los resultados asociados con la técnica anterior y la figura 8 con el presente proceso. Los valores típicos se obtuvieron usando un clasificador electrostático, un contador de partículas y un calibrador (TSI Incorporated), para caracterizar las partículas de fase de vapor en aerosoles producidos usando la técnica de la técnica anterior (figura 7) y la técnica de la realización preferida (figura 8) Se muestran los resultados de 5 exploraciones sucesivas realizadas en cada preparación de aerosol; el intervalo entre exploraciones fue de 40 segundos.

[0058] Como primera observación, se encuentra que el aerosol del proceso de la técnica anterior produce un depósito visible de cloruro sódico blanco en el filtro de impacto de 1 micra colocado en la línea de transporte al instrumento, mientras que el aerosol del nuevo proceso no. El procedimiento de la técnica anterior, normalmente, retiene el aerosol en el generador durante 3 minutos después de la ablación del crisol, y cuando se libera el aerosol en el calibrador de partículas trascurrido este tiempo, el 50% de las partículas examinadas tenían menos de 185 nm de diámetro y el 50% de la masa escaneada se hizo en partículas de menos de 311 nm de diámetro (figura 7, exploración # 1). Por el contrario, en el proceso de la realización preferida, se liberó aerosol del generador a medida que se producía y el 50% de las partículas emergentes tenían menos de 92 nm de diámetro, mientras que el 50% de la masa se produjo en partículas con un diámetro de menos de 235 nm (figura 8, exploración # 1).

[0059] En ambos casos, el primer escáner contenía el mayor número de partículas y la mayor masa de material en partículas; esto disminuyó con exploraciones sucesivas a medida que el flujo de gas agotaba las partículas de la cámara. Sin embargo, solo hubo 0,55 x 10⁹ partículas por litro (masa 8,5 mg por litro) en la primera exploración (exploración # 1 de la figura 7), comparado con 5,8 x 10⁹ por litro (masa 22 mg por litro) de la primera exploración de la realización preferida (exploración # 1 de la figura 8). La reducción de 10 veces en el número de partículas (y una reducción de 2,6 veces en la masa media de las partículas) en el aerosol de la técnica anterior se debió a pérdidas considerables en la cámara donde se retuvo el producto durante 3 minutos antes de la calibración de las partículas.

[0060] Con la realización de exploraciones sucesivas, la tendencia era que aumentaron el tamaño y la masa de las partículas de aerosol examinadas. Esto fue particularmente notable en los resultados del proceso de realización preferido, mientras que en el proceso de la técnica anterior las partículas ya se habían retenido en la cámara del generador durante tres minutos y, por lo tanto, el aumento de tamaño que se produjo en exploraciones sucesivas es menos evidente. El cambio en el tamaño de partícula es atribuible a la agregación de las partículas más pequeñas.

[0061] En resumen, los análisis de fase de vapor detectaron las siguientes diferencias significativas con respecto a la técnica anterior:

- 1) Con la técnica anterior, se encontró una fuerte contaminación de partículas grandes de cloruro sódico.
- 2) En la realización preferida, se pueden producir aproximadamente 10 veces el número de partículas de obtención de imágenes sin contaminación con cloruro sódico en comparación con el proceso de la técnica anterior.
- 3) Como promedio, las partículas producidas por el proceso de realización preferido tienen la mitad del diámetro de las producidas por el proceso de la técnica anterior, y siendo proporcionadas al paciente inmediatamente después de la producción (es decir, con un tiempo de almacenamiento en el generador mínimo), Las partículas de menor tamaño se adaptan mejor a las técnicas de imágenes pulmonares.

Procedimientos de prueba de calidad del producto final

[0062] La realización preferida proporciona el control de calidad del producto de aerosol a través de los siguientes pasos introducidos, a intervalos regulares, para probar el equipo:

- 1) Captura de las nanopartículas de radionúclidos encapsuladas en carbono resultantes en una dispersión acuosa mediante el uso de un dispositivo de precipitación de sonificación electrostática (como el descrito en la patente de Estados Unidos 5.792.241).
- 2) Prueba de la dispersión acuosa resultante para pertecnetato libre soluble por cromatografía de capa fina (procedimiento TLC).
- 3) Prueba de dispersión para el exceso de carbono mediante la medición de la dispersión de la luz (procedimiento de dispersión de la luz).
- 4) Prueba de la dispersión para la distribución del tamaño de partícula de radioactividad, utilizando filtros de jeringa con membranas hidrofílicas con tamaño de poro conocido (procedimiento de filtración).

[0063] El dispositivo de precipitación de sonificación puede funcionar con los parámetros que se muestran en la tabla 4:

TABLA 4

COMPONENTE DE PROCESO	PARÁMETRO	RANGO	VALOR PREFERIDO
Condiciones dispositivo de precipitación para recogida de partículas para control de calidad	Alta tensión aplicada a aguja de platino fuente de iones (ánodo)	5 – 10 kV & limitado a corriente de 15 µA	8 kV mantenidos a 8 µA de dispersión
	Frecuencia cristal del dispositivo sonificación	1,4 -1,7 MHz	1,7 MHz
	Nivel potencia dispositivo sonificación	10 – 40 W	20 W
	Caudal argón a través dispositivo de precipitación	3 – 6 l/min	4 l/min

5 **[0064]** Usando este dispositivo de precipitación, los componentes de una salida de aerosol de un generador pueden capturararse en una dispersión acuosa estable que es adecuada posteriormente para análisis de:

- a) pertecnetato libre soluble (procedimiento TLC),
- b) exceso de carbono (procedimiento de dispersión de luz), y
- c) tamaño de partículas insolubles (procedimiento de filtración).

10 **[0065]** Además, la medición repetida de TLC de pertecnetato soluble después de permanecer algunas horas a temperatura ambiente, o después de tratamiento en autoclave a 121° C durante 20 minutos también proporciona una medida de la estabilidad de las partículas, que a su vez refleja la integridad de la encapsulación en carbono del radionúclido

15 **[0066]** Las propiedades de la fase líquida resultante de los componentes de aerosol producidos con el proceso de la técnica anterior y con el proceso de realización preferido analizados después de la captura, en agua, en un dispositivo de precipitación electrostático se resumen, a continuación, en las tablas 5 y 6:

TABLA 5: Proceso técnica anterior

PERNECTATO (% de radioactividad)	PROPIEDADES RESTANTES
En la recogida: media 42%, rango 23 – 69% Tras tratamiento autoclave: media 61%, rango 52 – 77%	Propiedades ópticas: agua limpia Radioactividad en filtrado de 220 nm: media 67%, rango 56 – 84%

20 TABLA 6: Realización preferida proceso

PERNECTATO (% de radioactividad)	PROPIEDADES RESTANTES
En la recogida: media 0,9 %, rango 0,1 – 5,3% Tras tratamiento autoclave: media 4,1%, rango 0,8 – 10,3%	Propiedades ópticas: v. turbidez ligeramente gris % Radioactividad en filtrado de 220 nm: media 31%, rango 18 – 43%

25 **[0067]** En las mediciones anteriores, el aerosol del proceso de la técnica anterior se purgó desde el generador tras 3 minutos de retención, usando 6 minutos de caudal de argón en el dispositivo de precipitación mantenido a 4 litros por minuto. El aerosol de la realización preferida se purgó desde el generador a medida que se producía, con caudal de argón al dispositivo de precipitación también durante 6 minutos a 4 litros por minuto.

30 **[0068]** El pertecnetato soluble se determinó mediante una separación por TLC de la dispersión acuosa de partículas, utilizando una fase estacionaria de fibra de vidrio impregnada de gel de sílice (Gelman) y metil-etil-cetona como fase móvil. El pertecnetato se midió nuevamente con TLC después de tratar en autoclave la dispersión durante 20 minutos a 121° C en un vial sellado.

[0069] La filtración se realizó usando filtros de jeringa con membranas de éster de celulosa mixta hidrofílica (MCE) (Millipore).

[0070] Resumen de las propiedades determinadas de la fase líquida para preparaciones de aerosol:

35 1) El aerosol producido por el proceso de la técnica anterior está muy contaminado con pertecnetato soluble en agua.

2) Una proporción significativa de las partículas radiactivas producidas por el proceso de la técnica anterior tiene baja integridad (menor encapsulación en carbono), produciendo significativamente más pertecnetato soluble en agua tras tratamiento en autoclave.

40 3) El proceso de realización preferido puede reducir la contaminación de pertecnetato soluble del aerosol en, al menos, un factor de 10.

4) Las partículas de aerosol producidas por el nuevo proceso tienen una mayor integridad y liberan pequeñas cantidades de pertecnetato soluble en agua en tratamiento de autoclave.

Conclusión general

- 5 **[0071]** La realización preferida produce un aerosol de radionúclidos optimizado para el diagnóstico por imagen del pulmón. El nuevo proceso permite mejoras muy significativas y sustanciales en la calidad del agente para obtención de imágenes, que incluyen:
- 1) 90% de reducción en el nivel de radionucleidos solubles contaminantes.
 - 2) 50% de reducción en el tamaño máximo de partícula entregado a los pulmones.
 - 3) Al menos un 50% de reducción en los costos hospitalarios para la producción de isótopos.
- 10 **[0072]** La realización preferida también identifica procedimientos novedosos por el control de calidad del agente para obtención de imágenes.
- [0073]** La aplicación de este proceso al diagnóstico del paciente reduce la dosis radioactiva necesaria para cada investigación de imágenes y reduce la exposición sistémica de los pacientes al radioisótopo tras el procedimiento.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para obtener imágenes de gammagrafía del interior de los pulmones de un paciente que padece una disfunción de las vías respiratorias que comprende las etapas de:
- 5 (a) cargar electrolíticamente un crisol de carbono con un isótopo, estando asociado dicho isótopo con un portador de isótopo;
- (b) sublimar sustancialmente dicho portador de isótopo;
- (c) ablación del isótopo en un crisol de carbono formando así un aerosol por ablación para uso inmediato;
- 10 (d) inhalación del aerosol por parte del paciente; y
- (e) obtención de imágenes del aerosol por gammagrafía.
2. Procedimiento, según la reivindicación anterior, en el que dicho isótopo comprende tecnecio.
3. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el caudal electrolítico que atraviesa el crisol está comprendido entre 0,1 y 0,7 ml por minuto.
- 15 4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la corriente a través de la celda electrolítica está sustancialmente comprendida entre 1 y 10 miliamperios.
- 20 5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la duración de la electrólisis está sustancialmente comprendida entre 10 y 60 minutos.
6. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho portador de isótopo consiste en una sal; y donde, opcionalmente, dicha sal portadora de isótopo consiste en cloruro sódico.
- 25 7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha sublimación se produce en una atmósfera de argón y en el que, opcionalmente, dicha sublimación se produce en una atmósfera de argón, purgando una cámara durante sustancialmente entre 2 y 10 minutos.
- 30 8. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sublimación se produce a una temperatura comprendida entre 1200 y 1800 grados Celsius; y donde, opcionalmente, la duración de dicha sublimación está sustancialmente comprendida entre 5 y 20 segundos.
- 35 9. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha ablación se produce en una atmósfera de argón.
10. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tiempo de elevación de temperatura para ablación está sustancialmente comprendido entre 0,3 a 0,7 segundos.
- 40 11. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura de dicha ablación está sustancialmente comprendida entre 2740 y 2780 grados Celsius.
12. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha ablación se produce sustancialmente entre 2,5 y 3,5 segundos.
- 45 13. Procedimiento, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye además las etapas de:
- (f) capturar periódicamente una porción de dicho aerosol en una dispersión acuosa; y
- 50 (g) analizar dicho aerosol capturado para determinar la eficiencia operativa de dicho procedimiento e incluyendo, opcionalmente, dicho análisis, el análisis de uno o más de los niveles de pertecnecio libre, niveles de carbono en exceso o tamaño de partícula.

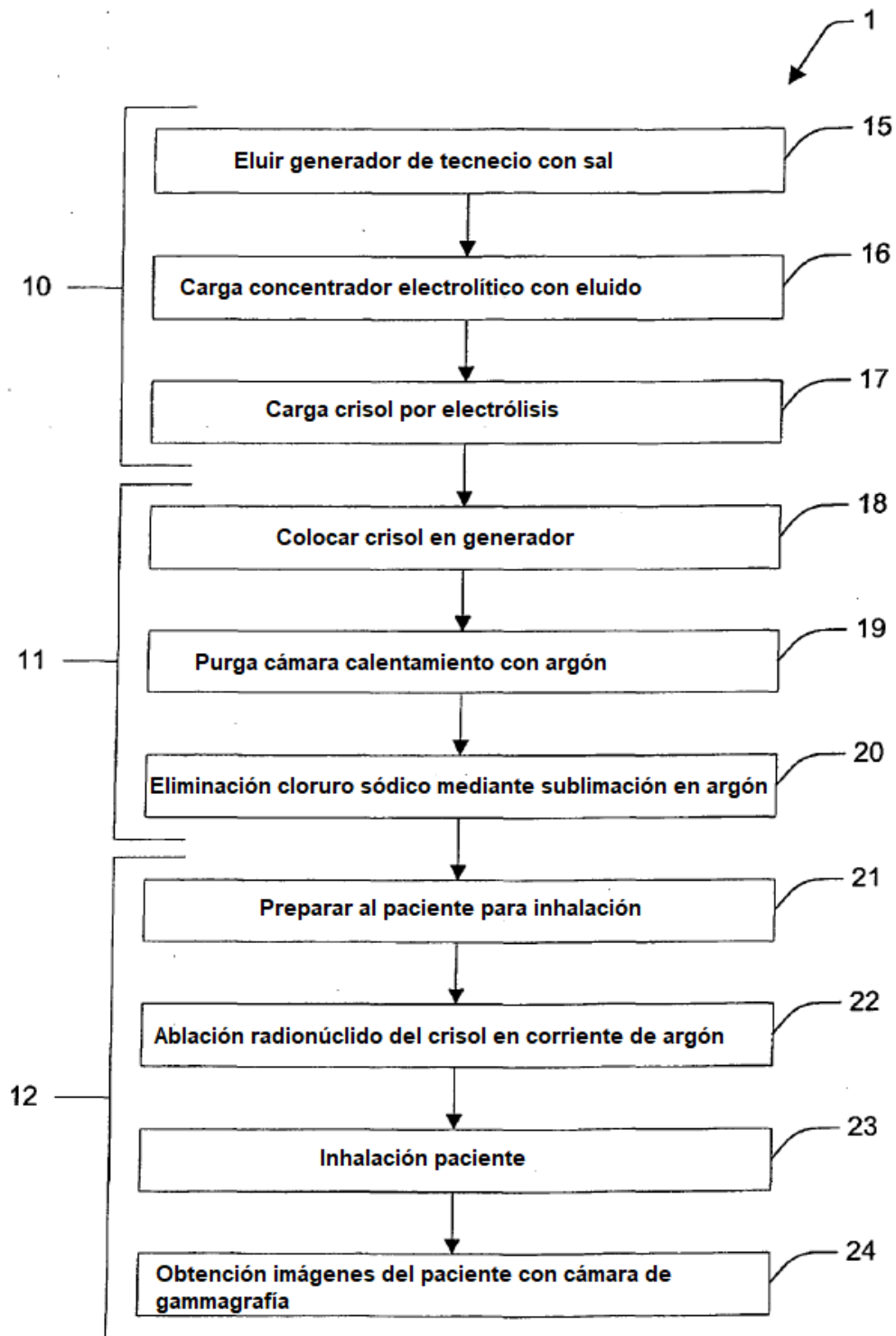


Fig. 1

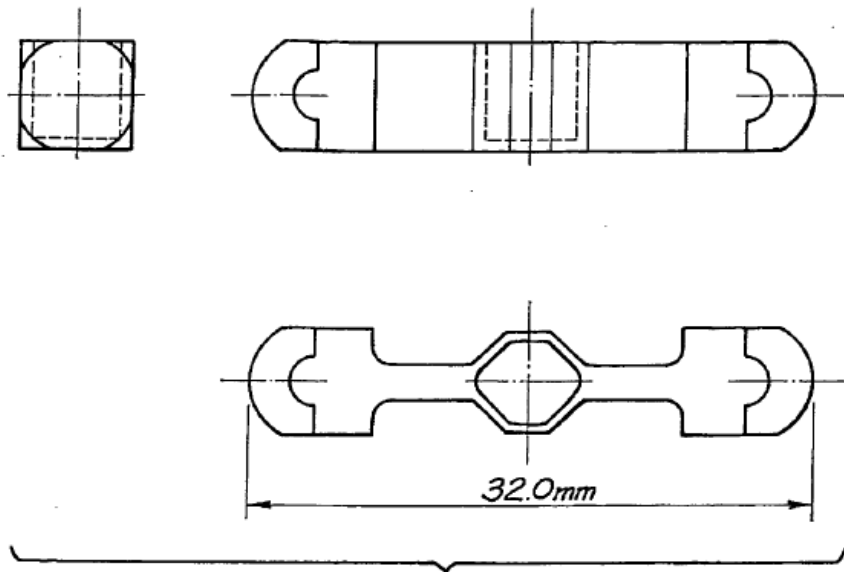


FIG. 2A

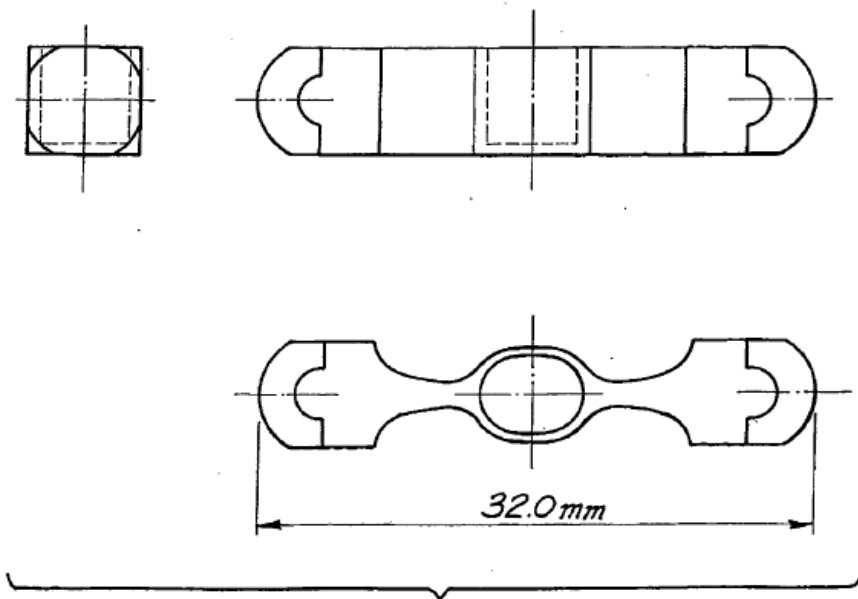


FIG. 2B

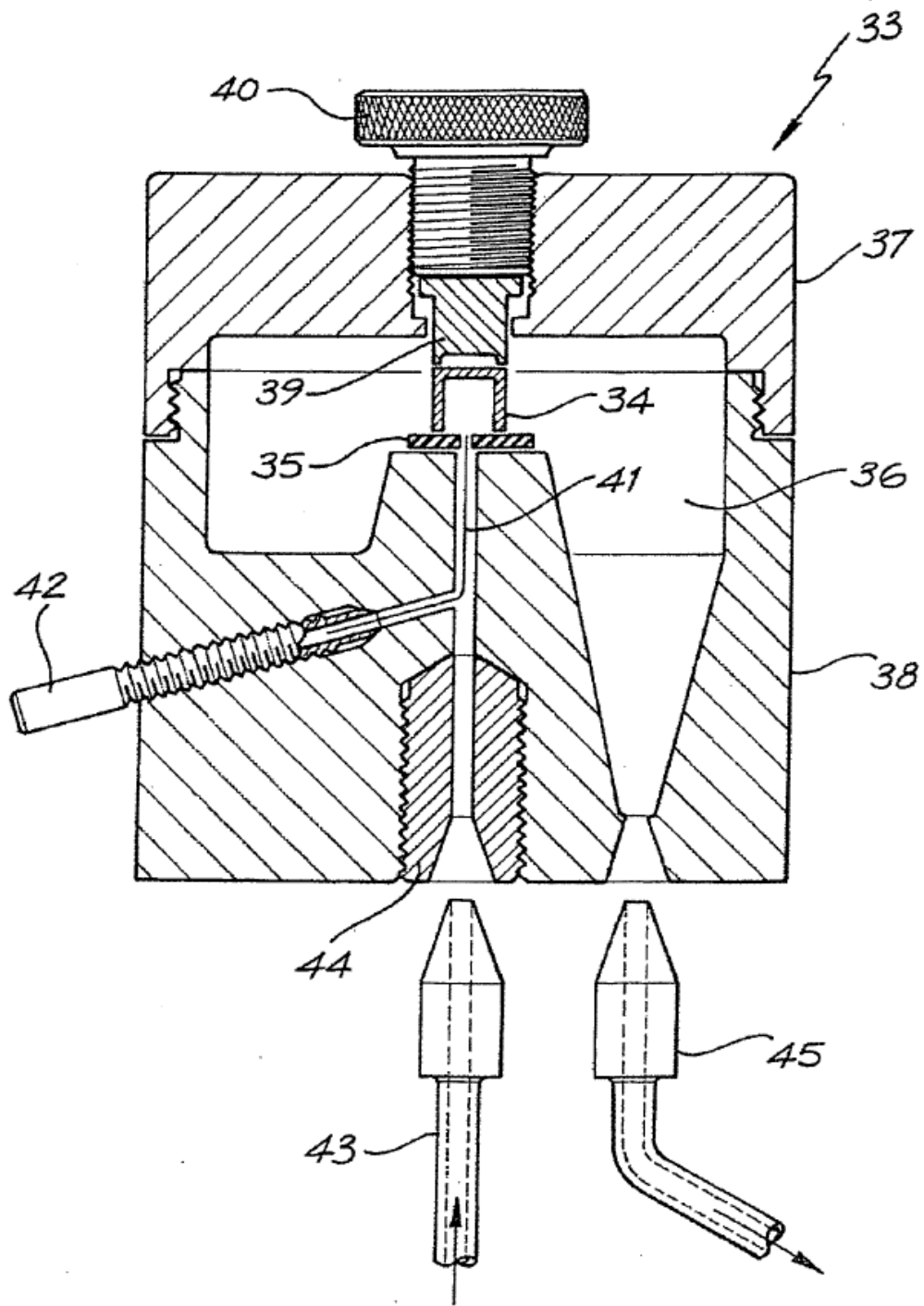
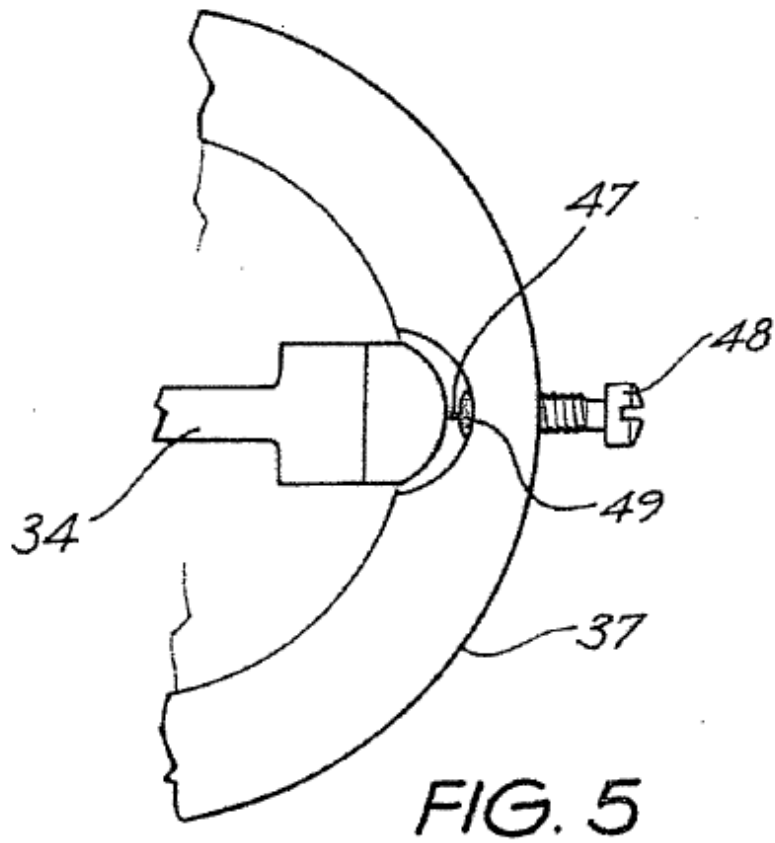
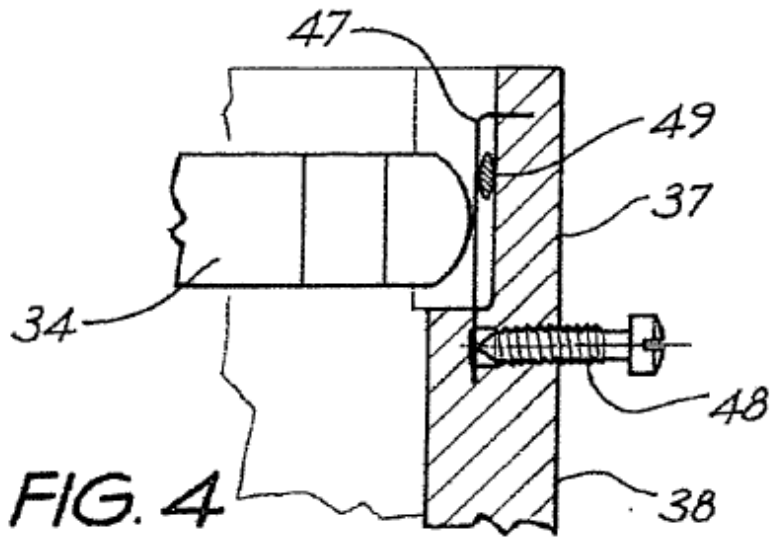


FIG. 3



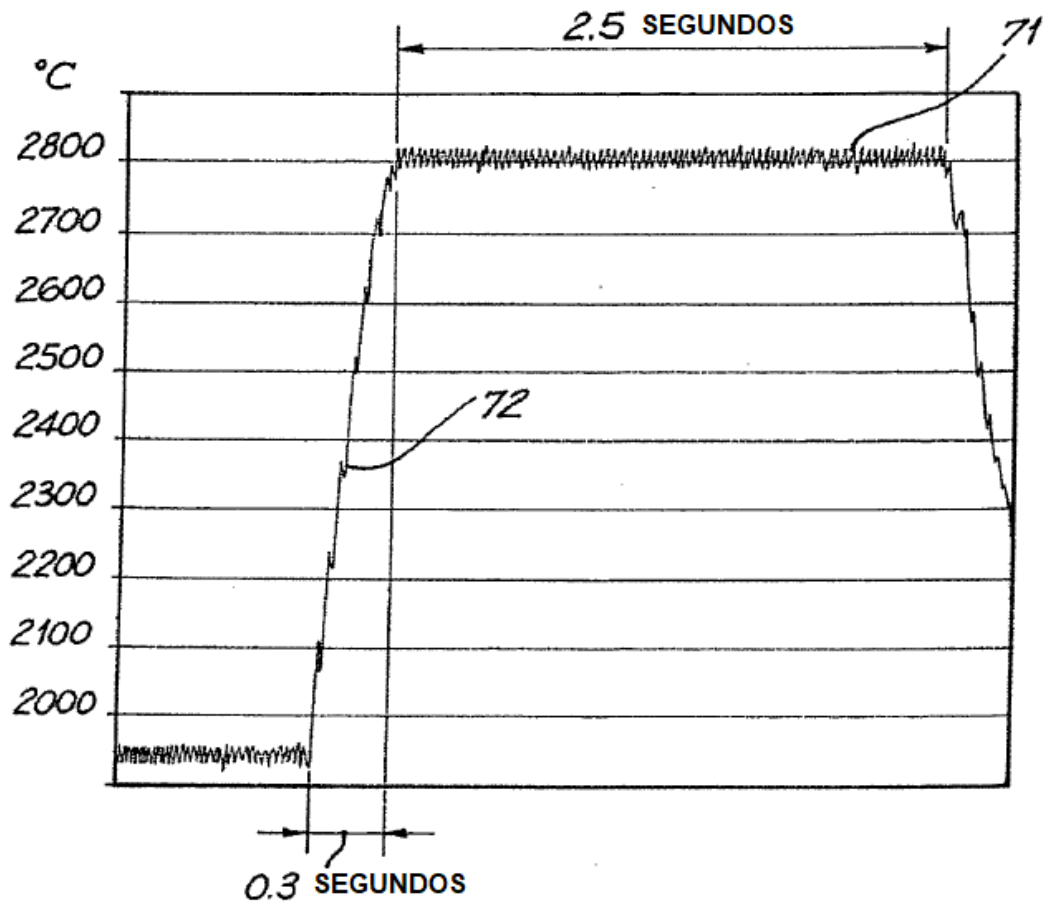


FIG. 6

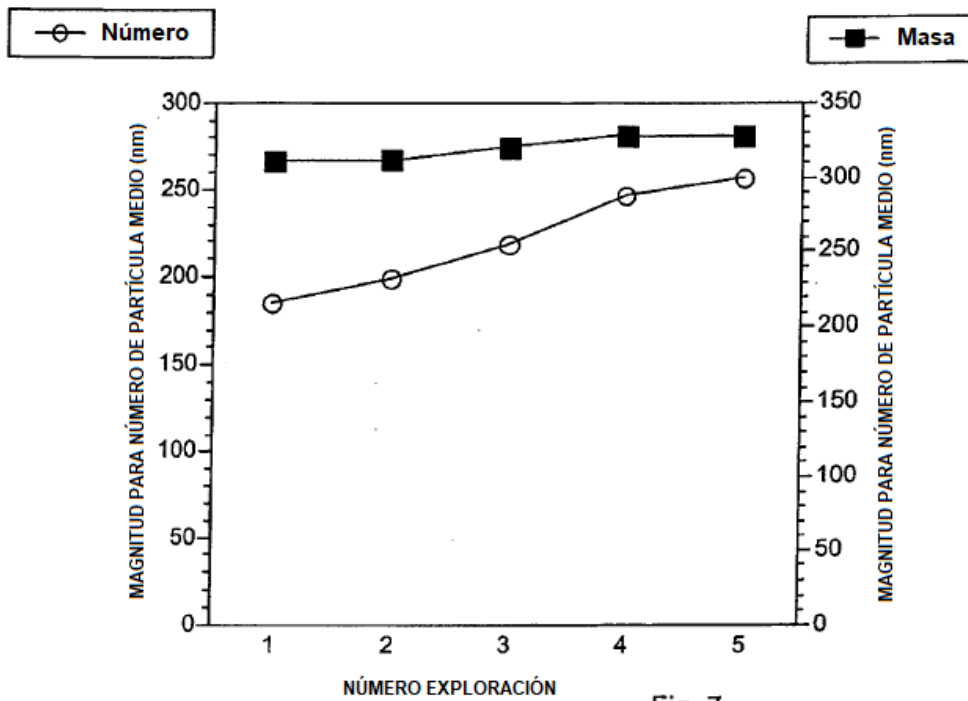


Fig. 7

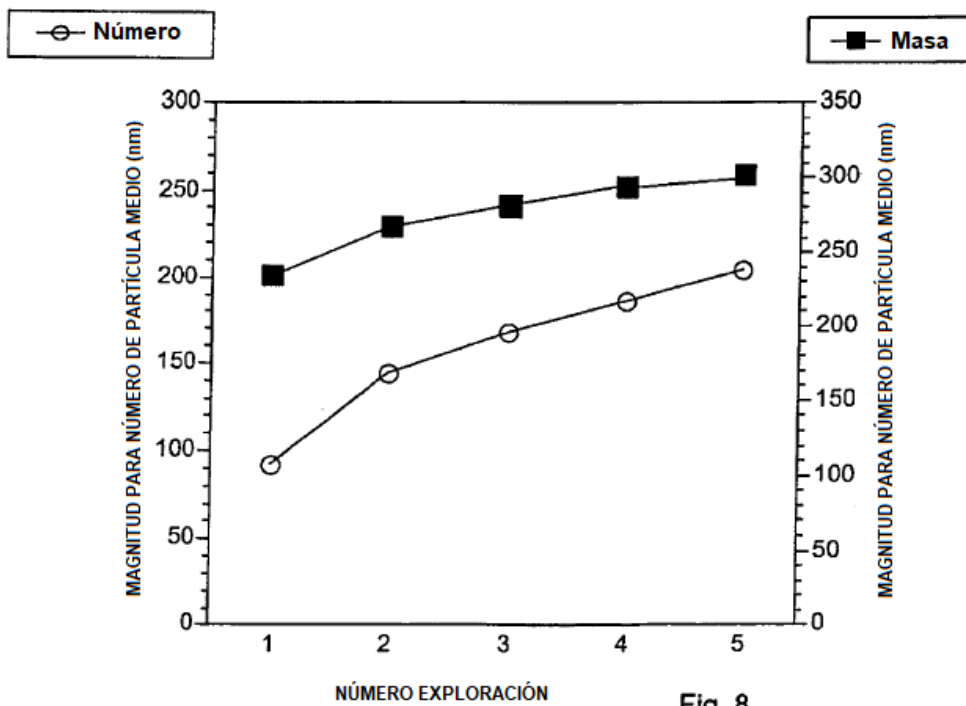


Fig. 8

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citado en la descripción

- US 5064634 A, Burch [0004] [0010] [0053] [0054]
- US 5228444 A, Burch [0004]
- US 5792241 A, Browitt [0005] [0034] [0062]
- EP 0181092 A2 [0006]
- WO 0048202 A [0009]

10 **Bibliografía no de patentes citada en la descripción**

- SENDEN et al. *J. Nuclear Med.*, 1997, vol. 38, 1327-33 [0004]
- BROWN et al. *Aerosol Science and Technology*, 2000, vol. 32, 325-337 [0007]
- MIKELSONS ; PINKERTON. *Appl. Radiat. Isot.*, 1986, vol. 37 (9), 991-994 [0008]