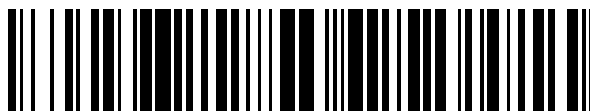


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 624**

51 Int. Cl.:

A61K 51/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2014 PCT/EP2014/061743**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14195423**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2014 E 14728571 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3003401**

54 Título: **Preparado farmacéutico**

30 Prioridad:

05.06.2013 GB 201310028

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

15.09.2020

73 Titular/es:

**BAYER AS (100.0%)
Drammensveien 288
0283 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**FRENVIK, JANNE OLSEN;
RYAN, OLAV B y
CUTHBERTSON, ALAN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 782 624 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

Preparado farmacéutico

Antecedentes

5 La presente invención se refiere al campo de terapia con endo-radionúclidos y, en particular, a la terapia con alfa-endo-radionúclidos. Más específicamente, la presente invención se refiere a la seguridad y eficacia de los preparados para su uso en las terapias con endo-radionúclidos, a dichos preparados y a los procedimientos para su preparación, tratamiento y almacenamiento seguro. El documento WO 2012121278 desvela un procedimiento para eliminar un núclido hijo de radio a partir de torio sobre lechos de alginato.

10 El principio básico de la terapia con endo-radionúclidos es la destrucción selectiva de tipos de células no deseables, por ejemplo para una terapia contra el cáncer. La desintegración radioactiva libera significativas cantidades de energía, transportada por partículas de alta energía y/o radiación electromagnética. La energía que se libera causa daño citotóxico a las células, para dar como resultado la muerte celular directa o indirecta. Obviamente, para que sea eficaz para tratar la enfermedad, la radiación se debe dirigir preferentemente hacia el tejido enfermo de manera tal que dicha energía y daño celular elimine en principio a las células tumorales no deseables, o a las células que sustentan el desarrollo tumoral.

15 Durante mucho tiempo se ha considerado que ciertos emisores de partículas beta son eficaces en el tratamiento de algunos tipos de cáncer. Más recientemente, se han dirigido emisores de partículas alfa para su uso en agentes antitumorales. Los emisores de partículas alfa difieren de varias maneras de los emisores beta, por ejemplo, los mismos tienen mayores energías y rangos más cortos en los tejidos. El rango de radiación de los emisores de partículas alfa típicos en el entorno fisiológico generalmente es menor de 100 μm , el equivalente a solo unos pocos diámetros celulares. Este rango relativamente corto hace que los emisores de partículas alfa sean especialmente apropiados para el tratamiento de tumores, incluyendo micrometástasis, porque cuando se los dirige y controla eficazmente, relativamente poca de la energía radiada pasará más allá de las células objetivo, minimizando así el daño a los tejidos saludables circundantes. Al contrario, una partícula beta tiene un rango de 1 mm o más en agua.

20 La energía de radiación de las partículas alfa es alta en comparación con la de las partículas beta, los rayos gamma y los rayos X, que habitualmente es de 5-8 MeV, o entre 5 y 10 veces mayor que la radiación de las partículas de beta y por lo menos 20 veces mayor que la radiación gamma. El suministro de una cantidad muy grande de energía sobre una distancia muy corta confiere a la radiación alfa una transferencia lineal de energía (LET, por las iniciales en inglés de *Linear Energy Transfer*) excepcionalmente alta en comparación con la radiación beta o gamma. Esto explica la excepcional citotoxicidad de los radionúclidos que emiten partículas alfa y también impone demandas restrictivas sobre el nivel de control y estudio de la distribución de radionúclidos necesaria para evitar efectos secundarios inaceptables debidos a la irradiación de tejidos saludables.

25 Por lo tanto, aunque son muy potentes, es importante administrar los radionúclidos que emiten partículas alfa al tumor con poca o ninguna absorción en tejidos que no padecen la enfermedad. Esto se puede conseguir de manera análoga a la que se ha mostrado cuando se administra el radionúclido emisor de partículas beta itrio-90 (Y-90) usando un anticuerpo monoclonal conjugado con las moléculas quelantes DTPA como vehículo, es decir el radiofarmacéutico Zevalin® que se utiliza clínicamente (Goldsmith, S.J, Semin. Nucl. Med. 40: 122-35. *Radioimmunotherapy of lymphoma: Bexxar and Zevalin.*). Por lo tanto, se administra un complejo del radionúclido y el conjugado vehículo-quelante. Además de anticuerpos de longitud completa de diferentes orígenes, se han descrito otros tipos de vehículos proteínicos, incluyendo fragmentos de anticuerpos (Adams y col., *A single treatment of yttrium-90-labeled CHX-A"-C6.5 diabody inhibits the growth of established human tumor xenografts in immunodeficient mice.* Cancer Res. 64: 6200-8, 2004), dominios de anticuerpos (Tijink y col., *Improved tumor targeting of anti-epidermal growth factor receptor Nanobodies through albumin binding: taking advantage of modular Nanobody technology.* Mol. Cancer Ther. 7: 2288-97, 2008), lipocalinas (Kim y col., *High-affinity recognition of lanthanide(III) chelate complexes by a reprogrammed human lipocalin 2.* J. Am. Chem. Soc. 131: 3565-76, 2009), moléculas Affibody® (Tolmachev y col., *Radionuclide therapy of HER2-positive microxenografts using a ¹⁷⁷Lu-labeled HER2-specific Affibody molecule.* Cancer Res. 15:2772-83, 2007) y péptidos (Miederer y col., *Preclinical evaluation of the alpha-particle generator nuclide ²²⁵Ac for somatostatin receptor radiotherapy of neuroendocrine tumors.* Clin. Cancer Res. 14:3555-61, 2008).

35 La descomposición o "desintegración" de muchos emisores alfa farmacéuticamente relevantes da como resultado la formación de núclidos "hijos" que también pueden se pueden desintegrar con liberación de emisión alfa. La desintegración de los núclidos hijos puede dar como resultado la formación de una tercera especie de núclidos, que también pueden ser emisores alfa, llevando a una cadena continua de desintegración radioactiva, una "cadena de desintegración". Por lo tanto, un preparado farmacéutico de un emisor alfa farmacéuticamente relevante con frecuencia contendrá también productos de desintegración que sean en sí mismos emisores alfa. En una situación con dichas características, el preparado contendrá una mezcla de radionúclidos, cuya composición depende tanto del tiempo transcurrido después de la preparación como de las vidas medias de los diferentes radionúclidos en la cadena de desintegración.

La muy alta energía de una partícula alfa, combinada con su significativa masa, da como resultado un significativo

momento a la partícula emitida al suceder la desintegración nuclear. Como resultado, cuando se libera la partícula alfa se imparte un momento igual pero opuesto a los restantes núcleos hijos, para dar como resultado un “retroceso nuclear”. Este retroceso es suficientemente poderoso para romper la mayoría de las uniones químicas y forzar a los núclidos hijos recién formados a salir de un complejo quelado donde estuviese situado el núclido padre al suceder la descomposición. Esto es muy significativo cuando los núcleos hijos sean en sí emisores de radiación alfa o parte de una cadena continua de desintegración radioactiva.

Debido a los efectos del retroceso que se acaba de exponer y debido al cambio de naturaleza química al suceder la desintegración radioactiva, puede ser que los núclidos hijos que se forman de esa manera debido a la desintegración radioactiva del radionúclido incorporado inicialmente no formen complejo con el quelante. Por lo tanto, al contrario del núclido padre, puede ser que los núclidos hijos y los subsiguientes productos de la cadena de desintegración no estén unidos al vehículo. Por lo tanto, el almacenamiento de un preparado farmacéutico radioactivo emisor de partículas alfa habitualmente conducirá a la acumulación “crecimiento interno” de núclidos hijos libres y los subsiguientes radionúclidos en la cadena de desintegración, que ya no están unidos eficazmente o quelados. Los radioisótopos no unidos no están controlados por los mecanismos de dirección hacia un objetivo incorporados en el preparado que se desea y por lo tanto es deseable eliminar los núclidos hijos libres antes de administrar una dosis a los pacientes.

Como el radioisótopo torio-227 se generará y purificará en una instalación de producción dedicada a dicho fin, es inevitable que transcurra cierto período de almacenamiento entre la formación, transporte, formación de complejo y administración de la dosis y es deseable que el preparado farmacéutico esté lo más libre de núclidos hijos como sea posible en la práctica. Un problema significativo de los procedimientos anteriores ha sido la administración de una composición reproducible de un alfa-radionúclido dirigido hacia un objetivo, que no contenga cantidades variables de alfa-radionúclidos que no estén dirigidos hacia el objetivo (por ejemplo núclidos hijos libres) en relación con la cantidad dirigida a un objetivo. Además es deseable reducir la exposición de componentes orgánicos tales como restos de unión/dirección y/o ligandos a la radiación alfa ionizante. La eliminación de la solución de los radioisótopos libres contribuye a reducir la radiólisis de dichos componentes y por lo tanto contribuye a proteger la calidad del preparado farmacéutico o la solución precursora.

Aunque la desintegración del núclido que se desea durante el período de almacenamiento y transporte se puede calcular y corregir, con esto no se evita la acumulación de productos hijos no dirigidos que puedan hacer que la composición sea más tóxica y/o reducir el período de almacenamiento seguro y/o alterar la ventana terapéutica de maneras no deseables. Por lo tanto, además, sería beneficioso que las composiciones estén tan libres de núclidos hijos como sea posible y establecer un proceso para la fabricación de una dosis de producto fármaco que asegure que la dosis inyectada tenga una composición sea aceptablemente segura.

Los eventos siguientes de la descomposición del torio-227 se pueden considerar como una ilustración de dicho desafío.

La figura 2 muestra la cadena de desintegración del torio-227.

Con una vida media de aproximadamente 18,7 días, el torio-227 se descompone para dar radio-223 con liberación de una partícula alfa. El radio-223 tiene a su vez una vida media de aproximadamente 11,4 días y se descompone en radón-219, para originar polonio-215, que origina plomo-211. Cada uno de estas etapas da origen a una emisión alfa y las vidas medias del radón-219 y el polonio-215 son menores de 4 segundos y de 2 milisegundos, respectivamente. El resultado final es que la radioactividad de una solución recién preparada, por ejemplo, de torio-227 quelado se incrementará durante el transcurso de los primeros 19 días y después comenzará a decrecer. Claramente la cantidad de torio-227 disponible para ser dirigida hacia un tumor está en constante disminución y por lo tanto la fracción de la radioactividad total que deriva del torio-227 cae durante dichos 19 días, hasta alcanzar una situación de equilibrio. Si los núclidos hijos se pueden eliminar específicamente mediante un procedimiento simple, solo se debería tomar en consideración la cantidad de torio-227 (por ejemplo que forma complejo con la biomolécula vehículo) y la ventana terapéutica – la relación entre efecto terapéutico y efectos adversos podrá no estar relacionada con el tiempo de almacenamiento antes de la eliminación de los isótopos hijos. Esto se puede hacer de manera continua durante el almacenamiento del producto o se puede hacer poco antes de la administración, tal como en el momento de la formulación y formación de complejo que lleva a obtener el producto fármaco.

Por lo tanto, existe una considerable necesidad continua de composiciones radioterapéuticas mejoradas (en particular para radionúclidos que emiten partículas alfa) y procedimientos para hacer una solución lista para la inyección cuyos efectos biológicos se puedan evaluar de manera reproducible, sin necesidad de tomar en consideración a los radionúclidos de crecimiento interno que se crean en la cadena de desintegración radioactiva. Además, existe la necesidad de procedimientos radioterapéuticos y conjuntos de elementos (*kits*) que permitan una fácil preparación de una formulación radioactiva final en condiciones estériles directamente antes de la administración a un paciente. Además, es deseable con el objetivo de producir productos de alta calidad comercial que satisfagan los rigurosos estándares de los principios cGMP [por las iniciales en inglés de *Current Good Manufacturing Practice*, es decir prácticas correctas de fabricación actuales] que el proceso de elaboración se pueda automatizar con una mínima intervención manual durante la preparación de la dosis.

La presente invención se refiere a composiciones, procedimientos y procedimientos para la eliminación de núclidos

hijos catiónicos de un preparado radiofarmacéutico que contiene un isótopo de torio emisor de partículas alfa, que puede estar en solución o quelado de manera estable con una entidad que comprende un ligando y un resto director, es decir que el isótopo de torio emisor de partículas alfa forma complejo o puede formar complejo con un ligando que está él mismo conjugado con un resto director (tal como un anticuerpo). En particular, los presentes inventores han establecido sorprendentemente que los isótopos de radio se pueden capturar de manera segura y confiable en diversos enlazadores selectivos seleccionados entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxapatita cerámica, ya sea de manera continua durante el almacenamiento del isótopo de torio emisor de partículas alfa y/o poco antes de la administración del isótopo de torio emisor de partículas alfa en la forma de un radiofarmacéutico. En el presente documento se describe una cadena de desintegración típica para el ^{227}Th y los isótopos que se indican en dicha cadena forman isótopos hijos preferidos que se pueden eliminar y/o capturar en los diversos aspectos de la presente invención. Las formulaciones terapéuticas finales que se obtienen al aplicar la invención son apropiadas para utilizar en el tratamiento tanto del cáncer como de enfermedades no cancerosas.

Dicho de otra manera; la invención proporciona una composición que permite la eliminación de isótopos de radio durante el almacenamiento y/o inmediatamente antes de la administración (por ejemplo por inyección) en la que se eliminan los isótopos de radio de crecimiento interno. Esto permite obtener una mínima co-administración de isótopos de radio y por lo tanto minimizar la dosis de radiación y el daño debido a la radiación que reciben los tejidos normales y no objetivo.

De esa manera, cuando se calcula la dosis radioactiva que recibe el paciente solo se deben tomar en consideración la concentración y la vida media del isótopo de torio emisor de partículas alfa y de los isótopos de radio que se forman *in vivo*. Es importante que esto permite obtener una situación reproducible con respecto a la relación entre eficacia y efectos adversos. Por lo tanto, la ventana terapéutica disponible no cambiará al transcurrir el tiempo de almacenamiento del preparado farmacéutico.

Dicho de otra manera; al aplicar la invención, la relación entre los efectos antitumorales que se desean y los efectos adversos puede estar relacionada directamente con la concentración medida del isótopo de torio emisor de partículas alfa y se vuelve independiente del tiempo de almacenamiento del preparado farmacéutico. En situaciones en las que la concentración del isótopo de torio emisor de partículas alfa se puede determinar midiendo una o más emisiones de radiación gamma paralelas, suficientemente separadas de las emisiones de los hijos y la emisión gamma de dichos hijos, esto se puede llevar a cabo usando equipos estándar de la radiofarmacia. De hecho, si el producto fármaco es puro con respecto al isótopo de torio emisor de partículas alfa, la dosis relevante del preparado farmacéutico solo dependerá del tiempo después de la fabricación y se puede tabular. En principio no hay necesidad de realizar mediciones adicionales en la clínica y el correspondiente radiofarmacéutico se puede manejar de manera análoga a cualquier otro producto farmacéutico tóxico (aunque un procedimiento con dichas características pueda ir contra la práctica actual, que se basa en el hecho de que la radioactividad se puede medir fácilmente). La posibilidad de disponer de este procedimiento nuevo y simplificado para el manejo clínico de radioterapéuticos emisores de partículas alfa dirigidos hacia un objetivo es importante.

En una realización adicional, la invención se refiere al suministro de un conjunto de elementos para hacer preparados farmacéuticos. Los conjuntos de elementos habitualmente se suministran a la farmacia del hospital o radiofarmacia centralizada y se pueden preparar para administrar poco tiempo después (por ejemplo en menos de 6 horas) o inmediatamente (por ejemplo en menos de una hora) antes de la administración. Sería una considerable ventaja si la purificación del isótopo de torio emisor de partículas alfa se pudiese obtener en el momento de preparar el preparado farmacéutico para su administración. Una ventaja adicional sería que dicha purificación se pudiese llevar a cabo sin demasiados problemas y sin manejo complejo, porque deseablemente se minimiza todo el manejo de materiales radioactivos.

Un conjunto de elementos de acuerdo con la invención puede tener la forma de un dispositivo, por ejemplo un cassette de laboratorio, en el que se incluyen tubos o viales que contienen los diversos reactivos, así como una jeringa que contenga la forma de dosificación final del preparado farmacéutico inyectable. El dispositivo desempeña las operaciones que de otra manera se podrían llevar a cabo manualmente.

Los presentes inventores han establecido que ciertos materiales enlazadores selectivos, en particular en la forma de un sólido o gel o inmovilizados sobre el mismo, retendrán, en gran medida, los isótopos de radio después de la desintegración del isótopo de torio emisor de partículas alfa. La selectividad de dichos materiales permite la retención de los isótopos de radio pero permite que el isótopo de torio emisor de partículas alfa que forma complejo pase sin impedimentos a través del filtro o que quede en solución mientras que los hijos quedan retenidos. Esto proporciona una considerable ventaja en la preparación y una administración de radiofarmacéuticos de alta calidad que se pueden preparar directamente antes de la administración o poco tiempo antes de la misma pero que se administran con un nivel relativamente bajo de contaminación de los isótopos de radio que no forman complejo.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona por lo tanto un proceso farmacéutico capaz de producir un isótopo de torio emisor de partículas alfa que forma complejo (opcionalmente en la forma de una biomolécula conjugada). Preferentemente dicho proceso comprende, como componente clave un enlazador selectivo seleccionado entre el

grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica, capaz de absorber, unirse, formar complejo o eliminar de otra manera selectivamente de la solución los isótopos de radio que se forman durante la desintegración del torio-227.

5 Un aspecto clave de la presente invención es por tanto un procedimiento para generar una solución purificada de un isótopo de torio emisor de partículas alfa, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto una solución que comprende a dicho isótopo de torio emisor de partículas alfa y por lo menos un isótopo de radio que tiene por lo menos un enlazador selectivo para dicho isótopo de radio y subsiguientemente separar dicha solución de un complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa de dicho por lo menos un enlazador selectivo, en el que el enlazador selectivo se selecciona entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica.

10 En todos los aspectos de la presente invención, los isótopos de radio generalmente se encuentran sin formar complejo. Esto puede ser el resultado del retroceso cinético generado al ocurrir la desintegración alfa y/o como resultado de unas propiedades de formación de complejo diferentes entre el isótopo de torio emisor de partículas alfa y los isótopos de radio.

15 Los inventores han establecido sorprendentemente que los materiales enlazadores selectivos apropiados (como se describen en el presente documento, por ejemplo materiales resinosos en fase sólida) son muy eficaces para absorber los isótopos de radio que no forman complejos no deseados con preferencia por el torio que forma complejo opcionalmente conjugado con restos de dirección (tales como biomoléculas). Por lo tanto, en un segundo aspecto la presente invención proporciona un procedimiento para generar una solución inyectable que comprende por lo menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa que forma complejo sustancialmente libre de isótopos de radio,
20 comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto una muestra con un enlazador selectivo apropiado, en el que el enlazador selectivo se selecciona entre el grupo que consiste en resinas de intercambio iónico e hidroxiapatita cerámica. Preferentemente este contacto se realizará por medio de una simple etapa de purificación/ filtración para dar preparados farmacéuticos radioquímicamente altamente puros que comprenden altos niveles del complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa (opcionalmente conjugado con un resto de dirección). Habitualmente la separación del complejo marcado con torio (y opcionalmente conjugado) será seguido inmediatamente por una
25 filtración estéril. Esto es particularmente apropiado como etapa final antes de la administración.

De esta manera, la presente invención proporciona un procedimiento para la eliminación de por lo menos un isótopo de radio de una solución que comprende por lo menos un complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto dicha solución con por lo menos un enlazador selectivo para
30 dicho por lo menos un isótopo de radio, seleccionándose dicho enlazador selectivo entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica.

En la presente invención, el isótopo de torio emisor de partículas alfa que se desea para su administración (el radionúclido "padre") será tal como se describe en el presente documento y estará "formando complejo" o "en forma de un complejo". Dichas expresiones tienen su significado común porque el isótopo de radio emisor de partículas alfa
35 estará en la forma de un complejo de coordinación que comprende un catión del isótopo de torio emisor de partículas alfa y por lo menos un ligando unido al mismo. Los ligandos apropiados, incluyendo aquellos que se han descrito en el presente documento, son bien conocidos en la técnica.

Dado que los preparados farmacéuticos se pueden generar a partir de las soluciones de la presente invención, la invención proporciona dichos preparados farmacéuticos. Los mismos comprenderán una solución del isótopo de torio emisor de partículas alfa y estarán sustancialmente libres de isótopos de radio según se indica en el presente documento. En un preparado farmacéutico de la invención, el isótopo de torio emisor de partícula alfa estará formando complejo con por lo menos un ligando y el ligando estará conjugado con un resto director (unión específica) tal como se describe en el presente documento. Las soluciones de la invención se pueden proporcionar directamente en un dispositivo de administración (por ejemplo una jeringa, un cartucho o un cilindro de jeringa) listo para la administración,
45 con la invención que permite la purificación de la solución en un preparado farmacéutico en el momento de la administración e incluso mediante el acto de la administración (por ejemplo realizando la administración a través de un enlazador específico apropiado en la forma de un filtro de jeringa). De esa manera, los dispositivos de la invención pueden ser dispositivos de administración tales como jeringas. Así, en otro aspecto la invención proporciona un dispositivo de administración que comprende una solución tal como se describe en el presente documento. Un
50 dispositivo con dichas características puede comprender adicionalmente, por ejemplo, un filtro, por ejemplo un filtro estéril. Los filtros de jeringa son apropiados para jeringas y dispositivos similares.

De esta manera, la invención proporciona un dispositivo de administración que comprende una solución de por lo menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa que forma complejo y por lo menos un isótopo de radio, comprendiendo dicho dispositivo además un filtro que contiene por lo menos un enlazador selectivo para dicho isótopo
55 de radio, en el que el enlazador selectivo se selecciona entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica. Otros dispositivos de la invención que también comprenderán una solución de isótopo de torio emisor de partículas alfa, un ligando, un resto de dirección y un enlazador selectivo seleccionado entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica, tendrán la forma de cartuchos, cassettes, rotores, viales, ampollas, etc., (preferentemente desechables) que se pueden utilizar en los procedimientos de la invención, mediante etapas manuales y/o mediante procedimientos automatizados en un aparato automatizado.
60

Un aspecto clave adicional de la presente invención es un conjunto de elementos mediante el cual se puede generar un preparado farmacéutico. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un conjunto de elementos para la formación de un preparado farmacéutico de por lo menos un radioisótopo emisor de partículas alfa, comprendiendo dicho conjunto de elementos:

- 5 i) una solución de dicho por lo menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa y por lo menos un isótopo de radio;
- ii) por lo menos un ligando;
- ii) un resto de unión específica,
- 10 iii) por lo menos un enlazador selectivo para dicho por lo menos un isótopo de radio, seleccionándose el enlazador selectivo entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica.

En el que dicho isótopo de torio emisor de partículas alfa forma complejo o puede formar complejo mediante dicho ligando que está conjugado o se puede conjugar a dicho resto de unión específica.

15 En una realización, el isótopo de torio emisor de partículas alfa formará complejo mediante el ligando pero puede no estar conjugado con el resto de unión específica (directora). Como alternativa, el ligando se puede conjugar de manera estable al resto director y puede estar presente en un recipiente separado del isótopo de torio. Al tener las moléculas orgánicas del complejo (el ligando y/o el resto director) separadas del isótopo de torio se reducen los daños debidos a la radiación (por ejemplo por oxidación) del material orgánico debido a la exposición a la irradiación alfa durante el almacenamiento.

20 En una realización, el conjunto de elementos se puede proporcionar en forma de dos viales. Un conjunto de elementos con dichas características comprende un vial con el isótopo de torio y un segundo vial que contiene una solución tamponada de biomoléculas conjugadas apropiadamente con un ligando (quelato) que forma complejo con el torio-227. Inmediatamente antes de la preparación del producto fármaco el vial con torio-227 se mezcla con la solución de biomoléculas conjugadas.

25 La captura de radionúclidos libres (sin formar complejo), en particular de isótopos de radio, de una solución que contiene por lo menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa que forma complejo y por lo menos un componente orgánico (tal como un agente complejante y/o un agente director) sirve para reducir la exposición del componente orgánico a la radiación ionizante proveniente de la desintegración adicional de los isótopos de radio libres. Correspondientemente, también se desvela un procedimiento para reducir la radiólisis de por lo menos un componente orgánico en una solución que comprende por lo menos un complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa, por

30 lo menos un isótopo de radio y por lo menos un componente orgánico (por ejemplo un agente complejante y/o agente director), comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto dicha a solución con por lo menos un enlazador selectivo para dicho isótopo de radio, seleccionándose dicho enlazador selectivo del grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica. Este procedimiento se puede ilustrar por la reducción de la concentración de H₂O₂ en la solución.

35 En todos los aspectos apropiados de la presente invención, los isótopo de radio habitualmente estará "libre" en solución. Esto indica que el isótopo de radio está en forma de ion disuelto y no está (o no en una medida significativa) formando complejo con los ligandos de la solución ni está unido a estos. El isótopo de radio obviamente puede estar unido al ligante específico pero generalmente este no estará en solución (como se describe en el presente documento). Según se usa en el presente documento, el término isótopo de radio toma su significado normal en la técnica, en el

40 sentido en que dichos isótopos se generan directa o indirectamente por la desintegración de otro radioisótopo. En el presente caso, por lo menos un isótopo de radio presente en las soluciones a las que se hace referencia en el presente documento en cualquiera de los aspectos de la invención y en todos ellos será el producto de una desintegración directa (primera generación) o indirecta (segunda, tercera o posterior generación) del isótopo de torio presente en el

45 complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa. Es preferible que por lo menos los productos de desintegración de la primera generación del isótopo de torio comprendido en el complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa estén presentes en dichas soluciones y que estén unidos por el enlazador selectivo.

Descripción detallada

50 Como se describió anteriormente la cantidad de isótopos de radio de crecimiento interno que están presentes en el vial con torio en el momento de la formación de complejo es dependiente del tiempo de almacenamiento y transporte. Sin embargo, los isótopos de radio no afectan la formación de complejo del isótopo de torio emisor de partículas alfa (torio-227) con las biomoléculas conjugadas ya que el quelato se selecciona de manera tal que el isótopo de torio tenga una afinidad significativamente mayor por el quelato en comparación con el isótopo de radio. En un segundo proceso por lotes, los isótopos de radio se separan de las biomoléculas ahora marcadas con torio por filtración a través de un ligante específico. Este puede tener la forma de un cartucho con un material filtrante en fase sólida.

55 Este proceso de separación del material emisor de partículas alfa del ligando orgánico y/o el resto director tiene la ventaja adicional de reducir la velocidad de la radiólisis (por ejemplo de las biomoléculas de vehículo y/o el resto quelante) del radiofarmacéutico. Como el producto radioactivo se fabrica 'más cerca de la cama' que con otras estrategias que se emplean actualmente, el material debería tener una mayor pureza radioquímica y/o una mayor

pureza del material orgánico (componentes ligando y/o resto director). Esto es beneficioso en términos de conservación de los requisitos de vida útil.

5 Las soluciones inyectables que se hacen o pueden hacer empleando los procedimientos y usos de la invención son muy apropiadas para utilizar en terapia, en particular para utilizar en el tratamiento de enfermedades hiperplásticas o neoplásticas. Los preparados farmacéuticos que se hacen o pueden hacer por los diversos procedimientos de la invención conforman aspectos adicionales de la presente invención.

10 Según se usa en el presente documento, la expresión "preparado farmacéutico" indica un preparado de radionúclido con vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, un preparado farmacéutico puede no encontrarse en la forma en que se lo administrará en última instancia. Por ejemplo, un preparado farmacéutico puede requerir la adición de por lo menos un componente adicional antes de la administración y/o puede requerir etapas de preparación final tales como una filtración estéril. Un componente adicional puede ser por ejemplo una solución tamponada que se utiliza para hacer que la solución final sea apropiada para inyectar *in vivo*. En el contexto de la presente invención, un preparado farmacéutico puede contener niveles significativos de radionúclidos sin formar complejo como resultado de la cadena de desintegración radioactiva del complejo con el radionúclido que se desea que preferentemente será eliminado en un grado significativo por un procedimiento de acuerdo con la presente invención antes de la administración. Un procedimiento con dichas características puede incluir la eliminación por lotes (por ejemplo por unión selectiva, quelación, formación de complejo o absorción) de dichos radionúclidos hijos sin formar complejo durante una parte significativa del período de almacenamiento del preparado, o puede tener lugar en la etapa final, inmediatamente antes de la administración.

20 Al contrario de un preparado farmacéutico, una "solución inyectable" o una "formulación final" según se usa en el presente documento indica un medicamento que está listo para su administración. Una formulación con dichas características también comprenderá un preparado de isótopos de torio que forman complejo con vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables pero adicionalmente será estéril, de tonicidad apropiada y no contendrá un nivel inaceptable de isótopos de radio sin formar complejo. Dichos niveles se exponen en el presente documento de manera más detallada. Evidentemente, una solución inyectable no comprenderá ningún componente biopolimérico, aunque dicho tipo de biopolímero preferentemente se utilizará en la preparación de dicha solución según se expone en el presente documento.

Las soluciones inyectables que se hacen o pueden hacer por cualquiera de los procedimientos de la presente invención conforman un aspecto adicional de la invención.

30 La invención proporciona un procedimiento o proceso simple para la purificación y preparación de una formulación final estéril de un preparado radioactivo listo para su administración, usando ligantes específicos en la forma de materiales absorbentes y/o filtros para capturar los isótopos de radio para obtener una separación rápida de los isótopos de radio durante el almacenamiento y/o inmediatamente antes de la administración a un paciente. La separación puede ser seguida de la filtración estéril que se lleva a cabo a medida que la formulación final se absorbe hacia el interior de la jeringa, que subsiguientemente se utiliza para la administración al paciente o incluso se puede realizar como parte del acto de administración.

40 Implementada como se describió, la invención proporciona un simple conjunto de elementos (como se describe en el presente documento) para la purificación y formulación final de un medicamento radioactivo para utilizar en terapia. Los conjuntos de elementos de la invención pueden incluir por ejemplo un recipiente con torio (tal como un vial, jeringa o cilindro de jeringa) que contiene una solución de una sal de torio radioactivo (por ejemplo una sal de ^{227}Th), un recipiente (por ejemplo vial) con una solución farmacéutica (por ejemplo un ligando conjugado con un resto de dirección tal como un anticuerpo o receptor), un filtro que contiene por lo menos un ligante específico para el o los núclidos hijos, opcionalmente un filtro estéril y una jeringa. Los componentes del conjunto de elementos pueden estar separados o acoplados entre sí en un resto o celda de flujo que forma un sistema cerrado para reducir por lo tanto la probabilidad de introducir subproductos no deseados durante la fabricación. El evitar etapas durante las cuales pueda ocurrir una contaminación radioquímica es una ventaja obvia de los conjuntos de elementos que tienen componentes completa o parcialmente cerrados herméticamente juntos de manera tal que el material permanezca dentro del conjunto de elementos durante la mayor cantidad posible de etapas de proceso.

50 La invención proporciona el uso del procedimiento para la preparación de una formulación final para inyección, por ejemplo usando componentes que se proporcionan como un conjunto de elementos. El procedimiento de cualquiera de los procedimientos y/o usos de la invención puede incluir una etapa de incubación en la que la solución o el preparado farmacéutico se mezcla por ejemplo mediante una agitación suave, para permitir una óptima formación de complejo del torio con el conjugado de biomolécula-quelato, seguido de filtración para eliminar los isótopos de radio.

55 Un ejemplo de procedimiento para formar una solución inyectable de un isótopo de torio emisor de partículas alfa comprende las etapas de:

- a) Combinar una primera solución que comprende una sal disuelta de un isótopo de torio emisor de partículas alfa y por lo menos un isótopo de radio con una segunda solución que comprende por lo menos un ligando conjugado con por lo menos un resto de dirección;

b) Incubar las soluciones combinadas a una temperatura apropiada (por ejemplo a entre 0 °C y 50 °C, preferentemente entre 20 °C y 40 °C) durante un período, para permitir la formación del complejo entre dicho ligando y dicho isótopo de torio por lo cual se forma una solución de por lo menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa que forma complejo,

c) Poner en contacto dicha solución de por lo menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa que forma complejo que tiene por lo menos un enlazador selectivo para por lo menos uno de dichos isótopos de radio, seleccionándose el enlazador selectivo entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxapatita cerámica.

d) separar dicha solución de por lo menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa que forma complejo de dicho por lo menos un enlazador selectivo.

En el procedimiento de formación de una solución inyectable, las etapas c) y d) constituyen un procedimiento de purificación que puede ser acorde con cualquiera de las realizaciones apropiadas de la invención tal como se las describe en el presente documento. En esta realización, los núclidos, ligantes, ligandos y todos los aspectos apropiados serán según se indican en el presente documento.

Los preparados farmacéuticos de la invención, junto con las soluciones purificadas que se generaron empleando los procedimientos de la invención y las soluciones inyectables que se formaron empleando los procedimientos de la invención deseablemente tendrán una baja concentración de isótopos de radio que no forman complejo. Habitualmente, por ejemplo, la concentración de isótopos de radios en la solución preferentemente debería contribuir no más de un 10 % del recuento total de desintegración radioactiva por unidad de tiempo (de la solución), generando el resto por desintegración del isótopo de torio que forma complejo. Esto preferentemente no será más del 5 % del recuento total y más preferentemente no más del 3 %.

Preferentemente los conjugados de isótopo de torio de la presente invención contienen torio-227 en el que el proceso es más eficaz para eliminar preferentemente el ^{223}Ra . También se pueden eliminar otros isótopos hijos según se indica en el presente documento. En los preparados farmacéuticos de la invención y correspondientemente en las soluciones para inyección que se obtienen como resultado, así como en todos los aspectos de la invención, el isótopo de torio forma complejo o puede formar complejo por medio de una entidad complejante/quelante apropiada (generalmente a la que se hace referencia en el presente documento como un ligando). Se conocen muchos ligandos apropiados para los diversos radionúclidos apropiados que emiten partículas alfa, tales como aquellos basados en DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético) y otros quelantes macrocíclicos, por ejemplo aquellos que contienen el grupo quelante ácido hidroxifáltico o ácido hidroxisoftálico, así como diferentes variantes de DTPA (ácido dietilentriamina pentaacético) o quelantes octadentados que contienen hidroxipiridinona. Algunos ejemplos preferidos son quelantes que comprenden un resto hidroxipiridinona, tal como un resto 1,2-hidroxipiridinona y/o un resto 3,2-hidroxipiridinona. Los mismos son muy apropiados para utilizar en combinación con el ^{227}Th . En una realización de la invención, el complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa es un complejo octadentado de 3,2-HOPO con un ion ^{227}Th .

En los preparados farmacéuticos de la invención y correspondientemente en las soluciones para inyección que se obtienen como resultado y todos los otros aspectos de la invención, el por lo menos un radionúclido emisor alfa complejoado preferentemente está conjugado o se puede conjugar con por lo menos un resto de dirección (que en el presente documento también se describe como una resto de unión específico). Muchos restos con dichas características son bien conocidos en la técnica y se puede utilizar cualquier resto director apropiado, individualmente o combinados. Los restos de dirección adecuados incluyen poli y oligopéptidos, proteínas, fragmentos de ADN y ARN, aptámeros, etc. Los restos preferibles incluyen ligantes que son péptidos y proteínas, por ejemplo avidina, estreptavidina, un anticuerpo policlonal o monoclonal (incluyendo los anticuerpos del tipo IgG e IgM), o una mezcla de proteínas o fragmentos o constructos de proteínas. Son particularmente preferidos los anticuerpos, constructos de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos (por ejemplo fragmentos de Fab, anticuerpos de dominio único, fragmentos de dominio variable de cadena única (scFv) etc.), constructos que contienen fragmentos de anticuerpos o una mezcla de los mismos.

Son particularmente preferidos los anticuerpos, constructos de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos (por ejemplo fragmentos de Fab o cualquier fragmento que comprenda por lo menos una región o regiones de unión a antígeno), constructos de fragmentos (por ejemplo anticuerpos de cadena única) o una mezcla de los mismos. Los fragmentos particularmente apropiados incluyen Fab, F(ab')₂, Fab' y/o scFv. Los constructos de anticuerpos pueden ser de cualquier anticuerpo o fragmento de los que se indican en el presente documento.

Además de los diversos componentes que se indican aquí, los preparados farmacéuticos pueden contener cualquier componente farmacéuticamente compatible apropiado. En el caso de radiofarmacéuticos, los mismos habitualmente incluirán por lo menos un estabilizante. Los secuestrantes de radicales tales como ascorbato, p-ABA y/o citrato son muy apropiados. La seroalbúmina, tal como BSA, es también un aditivo apropiado, en particular para la protección de componentes de proteínas y/o péptidos tales como anticuerpos y/o sus fragmentos.

En los procedimientos y usos de la presente invención, el contacto entre la solución que forma parte del preparado farmacéutico y el enlazador selectivo, seleccionado el enlazador selectivo entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxapatita cerámica, puede tener lugar durante un período de tiempo prolongado (por

ejemplo de por lo menos 30 minutos, tal como por lo menos uno 1 hora o por lo menos 1 día). En esta realización, el enlazador selectivo puede estar presente en la solución de isótopo de torio emisor de partículas alfa durante el almacenamiento. Sin embargo, en una realización alternativa, dicho contacto ocurrirá rápidamente (tal como durante menos de 30 minutos, menos de 10 minutos, o menos de 5 minutos (por ejemplo menos de 1 minuto o no más de 30 segundos). En una realización con dichas características, el enlazador selectivo habitualmente estará en la forma de un material sólido o unido al mismo (según se describe en el presente documento) y se puede formar dentro de una columna de separación, lecho o filtro a través del cual se puede hacer pasar la solución. Dicho pasaje se puede hacer por gravedad o por fuerza centrífuga, puede ser impulsado por succión o aún más preferentemente será impulsado por presión positiva, tal como por aplicación de presión sobre el cilindro de una jeringa. En dicho caso, el contacto tiene lugar a medida que la solución es empujada a través del filtro/lecho/columna. Aunque el procedimiento más preferido es una separación rápida, como alternativa, la etapa de contacto y filtración se puede llevar a cabo durante períodos de tiempo más prolongados (por ejemplo de entre 3 y 20 minutos) para asegurar una máxima pureza radioquímica.

En una realización alternativa, dicho contacto/filtración tiene lugar durante no más de 30 segundos preferentemente no más de 1 minuto, seguido de una filtración estéril y así también generará una solución estéril apropiada para inyección. Correspondientemente, los conjuntos de elementos de la invención opcional y preferentemente de manera adicional pueden comprender un filtro (por ejemplo con un tamaño de poro $0,45 \mu\text{m}$ o un tamaño de poro de aproximadamente $0,22 \mu\text{m}$). En todos los casos se prefiere la filtración a través de un filtro de tamaño de poro no mayor de $0,45 \mu\text{m}$, preferentemente no mayor de $0,22 \mu\text{m}$. Con dichas características, el filtro puede servir para retener al enlazador selectivo que se emplea en los diversos aspectos de la invención.

En los diversos aspectos de la presente invención, el resto ligante generalmente está conjugado con o se puede conjugar a por lo menos un resto de unión específica (director). Dicha conjugación se puede realizar por medio de una unión covalente (tal como una unión carbono-carbono, amida, éster, éter o amina) o se puede realizar por medio de interacciones fuertes no covalentes, tales como la unión de un par de restos de unión específicos, por ejemplo biotina a avidina/estreptavidina. Aún más preferentemente el ligando está conjugado con el resto director por medio de una unión covalente, opcionalmente por medio de un conector (por ejemplo un grupo alquilo C1 a C10 independientemente sustituido en cada extremo por un grupo alcohol, ácido, amina, amida, éster o éter).

En todos los aspectos de la presente invención, el enlazador selectivo es habitualmente un sólido o gel o está inmovilizado sobre un sólido o una matriz de gel (por ejemplo una matriz o membrana porosa). Esto permite obtener facilidad de manejo y separación y también facilidad de contacto del enlazador selectivo con el complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa y la subsiguiente separación. Un material "sólido" se puede tomar como uno que conservará su forma bajo una presión mecánica suave incluyendo la que proporciona el uso manual de una jeringa o por la presión que proporciona un aparato automatizado. Habitualmente el enlazador selectivo estará en la forma de un material poroso o inmovilizado sobre dicho material, de manera tal que la solución pueda pasar a través de los poros del material. Las matrices apropiadas para soportar enlazadores selectivos se exponen en el presente documento y serán conocidas para los expertos en la técnica. Las mismas incluyen óxidos de metal (por ejemplo sílice, alúmina, titanía) vidrio, metal, plásticos etc. Los enlazadores selectivos se pueden inmovilizar sobre la superficie de dichas matrices o pueden formar matrices porosas por sí mismos. Cualquiera de los materiales que se indican puede formar un soporte en la forma de membranas, cuentas de resina, cuentas de gel, estructuras de lípidos autoensamblados (por ejemplo liposomas), micropartículas, nanopartículas, polvos, cristales y estructuras poliméricas según sea apropiado. Evidentemente se puede utilizar más de una de dichas estructuras.

Como el enlazador selectivo el material se seleccionará entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxipatita.

Los detalles de materiales de la invención y alternativos adecuados para su uso como agentes de unión selectivos se indican a continuación en la tabla 1.

Tabla 1:

Material	Descripción
Resinas de intercambio catiónico	Una matriz insoluble normalmente en la forma de pequeñas cuentas, usualmente blancas o amarillentas, fabricadas a partir de un sustrato polimérico orgánico. El material tiene una estructura de poros altamente desarrollada sobre cuya superficie hay sitios con iones que quedan atrapados y se liberan fácilmente. El atrapamiento de iones tiene lugar solo con la liberación simultánea de otros iones; por lo que el proceso se denomina intercambio de iones.
Resinas de exclusión por tamaño /filtración con gel	La cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) es un procedimiento cromatográfico en el cual se separan las moléculas en solución por su tamaño y en algunos casos por su peso molecular.
Tamices moleculares	Material que contiene diminutos poros de un tamaño preciso y uniforme que se utiliza como adsorbente
Alginato	(= sales de ácido algínico) copolímero lineal con bloques homopoliméricos de residuos β -D-manuronato con uniones (1-4) (M) y su epímero C-5, el α -L-guluronato (G), respectivamente, unidos covalentemente entre sí en secuencias o bloques diferentes
Liposomas (estabilizados estéricamente)	Vesículas preparadas artificialmente, compuestas en principio por una bicapa lipídica. Los liposomas son compuestos de fosfolípidos naturales, y también pueden contener cadenas lipídicas mixtas con propiedades de tensioactivo. En un diseño de liposoma se pueden emplear ligandos superficiales.
(Poli-)fosfonato	Los fosfonatos o ácidos fosfónicos son compuestos orgánicos que contienen grupos $C-PO(OH)_2$ o $C-PO(OR)_2$ (en el que R= alquilo, arilo). Los ácidos fosfónicos son conocidos como agentes quelantes eficaces. La introducción de un grupo amina en las moléculas para obtener $-NH_2-C-PO(OH)_2$ incrementa la capacidad de unirse al metal del fosfonato.
Nano-partículas	Las nanopartículas tienen un tamaño de entre 100 y 1 nanómetros. Gran proporción de superficie a volumen. Los liposomas son un ejemplo de nanopartículas.
Fosfolípidos	Una clase de lípidos que son un componente principal de todas las membranas celulares, ya que pueden formar bicapas lipídicas. La mayoría de los fosfolípidos contiene un diglicérido, un grupo fosfato, y una molécula orgánica simple como colina.
Glicolípidos	Lípidos unidos a un carbohidrato
Coprecipitación	El arrastre por un precipitado de sustancias normalmente solubles en las condiciones que se emplean. Como el elemento de trazas está demasiado diluido para precipitar por medios convencionales (a veces en menos de una parte por billón), el mismo habitualmente coprecipita con un vehículo, una sustancia que tiene una estructura cristalina similar que se puede incorporar al elemento que se desea. Ocurre por inclusión, adsorción u oclusión.
Ferritina/Apoferritina, transferrina/apotransferrina	La ferritina es un complejo de proteína globular que mantiene al hierro en forma soluble y no tóxica. La ferritina que no se combina con hierro se denomina apoferritina. Las transferrinas son glicoproteínas del plasma sanguíneo que se unen al hierro que controlan el nivel de hierro libre en los fluidos biológicos.
Lipoproteínas	Un conjunto bioquímico que contiene tanto proteínas como lípidos
Ciclodextrinas	Oligosacáridos cíclicos

(continuación)

Material	Descripción
Ácido fítico (fitato cuando está forma de sal)	Compuesto de fósforo con acción quelante. Se encuentra naturalmente en las plantas como la sal insoluble de calcio y magnesio y es una importante fuente de fosfato en la dieta, aunque se debate sobre su biodisponibilidad. La ingesta excesiva de fitato se ha asociado con deficiencias de elementos tales como calcio, hierro y cinc.
Modificaciones superficiales	Agentes con posible afinidad por el 223-Ra: Ácido fítico Fosfolípidos Fosfonatos Vehículos: Liposomas Micropartículas/ nanopartículas/ resinas/ alginato/ cuentas de polímeros/ ciclodextrinas

5 En un aspecto, el(los) ligante(s) selectivo(s) se encuentran en la forma de una columna o filtro. En esta y otras realizaciones apropiadas, los medios para realizar el contacto serán el flujo de solución a través del enlazador selectivo o más allá del mismo. Como alternativa, cuando el enlazador selectivo está inmovilizado sobre un soporte, entonces el flujo puede ser a través de dicho tipo de soporte o más allá del mismo. Se prefiere el flujo subsiguiente a través de una membrana filtración estéril (como se describe en el presente documento).

10 La solución inyectable que se obtiene de las composiciones o formulaciones farmacéuticas de la invención es apropiada para el tratamiento de un rango de enfermedades y es particularmente apropiada para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la proliferación celular no deseable, tal como enfermedades hiperplásticas y neoplásticas. Por ejemplo, enfermedades cancerosas metastásicas y no metastásicas tales como cáncer pulmonar microcítico y no microcítico, melanoma maligno, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de huesos, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, sarcomas, linfomas, leucemias, tumores de próstata y tumores de hígado son todos objetivos apropiados. El "sujeto" del tratamiento puede ser un ser humano o un animal, en particular mamíferos, más particularmente mamíferos primates, caninos, felinos o roedores.

15 Otros aspectos de la invención son el suministro de una composición de acuerdo con la invención, o como alternativa el uso de una composición de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para utilizar en terapia. Dicha terapia es en particular para el tratamiento de enfermedades que incluyen aquellas que se especificaron en el presente documento anteriormente. Según se usa en el presente documento, "tratamiento" incluye el tratamiento reactivo y profiláctico, el tratamiento causal y sintomático y la paliación.

20 El uso del medicamento resultante de la invención en terapia puede ser como parte de una terapia de combinación, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, una solución inyectable de acuerdo con la invención y uno o más tratamientos adicionales. Los tratamientos adicionales apropiados incluyen cirugía, quimioterapia y radioterapia (especialmente la radioterapia con haces externos).

25 En un aspecto adicional la invención abarca aparatos y conjuntos de elementos tales como los que se describen en el presente documento. Dichos conjuntos de elementos comprenderán un isótopo de torio emisor de partículas alfa, un ligando, un resto de dirección y un material de unión selectiva para unirse a los isótopos de radio, seleccionándose el enlazador selectivo entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica. Habitualmente, durante el uso, el isótopo de torio emisor de partícula alfa estará presente o bien como un complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa o se formará en dicho complejo mediante el contacto entre una primera solución de dicho conjunto de elementos (que comprende el isótopo de torio emisor de partículas alfa y cualquiera de los isótopos de radio) y una segunda solución de dicho conjunto de elementos (que comprende al ligando conjugado con el resto director). Después de la conjugación, el complejo de isótopo de rodio emisor de partículas alfa se pondrá en contacto con el enlazador selectivo, seleccionándose el enlazador selectivo entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica. Dicho contacto puede ser de cualquiera de las formas que se han descrito en el presente documento, pero preferentemente se realizará haciendo pasar la solución del complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa a través de una columna, lecho, filtro, membrana o tapón del material de unión selectiva.

40 Los conjuntos de elementos de la presente invención generalmente incluirán el material de unión selectiva en la forma de un filtro o columna, seleccionándose el enlazador selectivo entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica. La solución de isótopo de torio emisor de partículas alfa estará presente en un primer recipiente pero este y todos los recipientes a los que se hace referencia en el presente documento pueden ser un vial, jeringa, cilindro de jeringa, cartucho, cassette, pocillo, ampolla o cualquier otro recipiente apropiado así como

una parte de dicho tipo de recipiente, por ejemplo un pocillo en una placa o un espacio vacío dentro de a cartucho o cassette multi-reactivos. El primero y el segundo recipiente cuando estén presentes, pueden formar parte del mismo dispositivo (por ejemplo pueden ser pocillos o espacios vacíos separados en una placa o cassette multicomponentes) y pueden estar en comunicación de fluidos entre sí, opcionalmente al retirar un sello, tapón o al abrir una tapa o suprimir una restricción, abrir una pinza etc., para permitir que las soluciones se mezclen. Dicha mezcla se puede iniciar manualmente o puede ser el resultado de una manipulación dentro de un aparato automatizado.

Una realización de los conjuntos de elementos de la invención tiene la forma de cartuchos para un aparato automatizado, por ejemplo, un sintetizador automatizado. Dicho aparato automatizado permite llevar a cabo los procedimientos de la invención con mínima intervención manual para asegurar el cumplimiento de los principios de cGMP. Por lo tanto, un aparato típico incluye un sintetizador automatizado tal como el aparato GEHC FastLab o TracerLab que contendrá o estará cargado con el conjunto de elementos o el dispositivo de la presente invención. Por lo tanto, un aparato automatizado que comprende un conjunto de elementos o un dispositivo de la invención conforma un aspecto adicional de la invención. El conjunto de elementos de la invención puede tener la forma de un dispositivo, cartucho, rotor, paquete de reactivos, etc., para cualquiera de dichos aparatos u otro similar. Se puede utilizar un aparato automatizado para llevar a cabo un proceso completamente automatizado que comprende la formación de complejo de un radionúclido (torio-227) con un conjugado de ligando/biomoléculas, eliminación de isótopos de radio por filtración con un enlazador selectivo, seleccionándose el enlazador selectivo entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica, filtración estéril y dispensación en un vial de producto fármaco. Por lo tanto, los diversos procedimientos de la invención se pueden llevar a cabo por medio de un aparato automatizado tal como uno que contenga un conjunto de elementos o un dispositivo tal como los que se describen en el presente documento.

En una forma de realización relacionada, la invención proporciona un dispositivo de administración. Un dispositivo con dichas características puede contener una solución de complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa e isótopos de radio y comprenderá un enlazador selectivo para dichos isótopos de radio, seleccionándose el enlazador selectivo entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica. Durante el uso, un dispositivo de administración con dichas características puede eliminar de manera concomitante los núclidos hijos haciendo pasar la solución a través del enlazador selectivo o más allá del mismo y también administrar a un sujeto la solución purificada que se obtiene como resultado.

Las soluciones inyectables que se formaron y que se pueden formar a partir de las composiciones farmacéuticas de la invención y aquellas que se formaron por el uso de los conjuntos de elementos de la invención evidentemente conformarán un aspecto adicional de la invención. Dichas soluciones pueden ser, por ejemplo una solución inyectable que comprende una solución de por lo menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa que forma complejo y por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en el que la concentración de la solución de cualquiera de los isótopos de radio que no forman complejo que aparecen como resultado de la cadena de desintegración radioactiva de dicho al menos un isótopo de radio emisor de partículas alfa que forma complejo no es mayor que un 10 % de la concentración de la solución de dicho al menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa que forma complejo.

Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un procedimiento para reducir la radiólisis de por lo menos un componente orgánico en una solución. Generalmente este estará en una solución tal como se describe en el presente documento en cualquiera de las formas de realización y puede comprender por lo menos un complejo de radionúclido emisor de partículas alfa, por lo menos un radionúclido hijo y por lo menos un componente orgánico. Habitualmente en esta realización y en todas las demás, los hijos serán isótopos hijos que se formaron por desintegración radioactiva de por lo menos un radionúclido emisor de partículas alfa que está como un complejo correspondiente o proviene del mismo. El material orgánico puede ser cualquier componente orgánico incluyendo a cualquier vehículo, diluyente, tampón, etc. farmacéuticamente aceptable, (cualquiera de los cuales, ya sea orgánico o no, se puede incorporar a las soluciones descritas en relación con la presente invención). Más comúnmente el componente orgánico comprenderá un agente formador de complejo y/o un agente director, que habitualmente será el agente formador de complejo de dicho complejo según se describe en el presente documento. El agente director puede ser cualquier resto director apropiado (por ejemplo un anticuerpo, fragmento de anticuerpo (Fab, F(ab')₂ scFv, etc.), conjugado de anticuerpo o de fragmento, etc.). El agente director habitualmente estará conjugado al complejo por conjugación covalente o no covalente. Al poner en contacto una solución con dichas características con por lo menos un enlazador selectivo para el por lo menos un núclido hijo (especialmente por lo menos un enlazador selectivo según se describe en cualquiera de las realizaciones que se dan en el presente documento pero más particularmente ligantes inorgánicos, tales como hidroxiapatita) luego los radionúclidos hijos pueden ser secuestrados de la solución y se pueden separar tanto del material orgánico como de otros materiales, incluyendo al agua, que se puede ionizar fácilmente o convertir en una forma de radical. De esa manera como beneficio directo de la menor radiólisis directa, esta reducción de la radiólisis evidentemente también será un beneficio indirecto porque la menor concentración de especies radicales y oxidantes reducirá las reacciones no deseables con el material orgánico del complejo o el resto director. También se desvela un procedimiento para reducir la concentración de H₂O₂ en una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor de partículas alfa, por lo menos un radionúclido hijo y opcionalmente por lo menos un componente orgánico (por ejemplo un agente complejante y/o un agente director), comprendiendo dicho procedimiento comprende poner en contacto dicha a solución con por lo menos un enlazador selectivo para dicho por lo menos un núclido hijo.

En todos los aspectos, la “reducción” de la radiólisis o la concentración de un componente se refiere a una reducción en comparación con una solución de control que contiene todos los componentes correspondientes de la solución excepto el o los ligantes específicos. De manera similar, “eliminar” se refiere a eliminar un radionúclido de la solución libre, tal como atrapando a dicho radionúclido dentro de un material separable tal como un gel o sólido (por ejemplo a sólido cerámico, poroso, etc.).

Ahora, la invención se ilustrará por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y a las siguientes figuras, en las que:

La figura 1 muestra la generación de peróxido de hidrógeno por radiólisis de agua en presencia o ausencia de un enlazador selectivo

Ejemplo 1

Absorción de radio-223 en columnas por gravedad usando hidroxiapatita cerámica

Se pesaron 100 mg de hidroxiapatita cerámica y se transfirieron a las columnas. Se utilizó tampón HEPES (5 mM, pH 8) para equilibrar la columna (3 x 1 ml). Luego se agregó a la columna 1 ml de tampón HEPES que se dejó en reposo durante toda la noche antes de cargar 140 kBq de radio-223 en 1 ml. La absorción fue inmediata. Luego la columna se lavó con tampón HEPES (3 x 1 ml), antes de determinar la absorción del radio-223 en el material de la columna usando a instrumento detector de HPGe (Ortec, Oak Ridge, TN).

El material eliminó el 98,9 % del radio-223 y los núclidos hijos (Tabla 2).

Tabla 2 Promedio del porcentaje de retención de radio-223 para la hidroxiapatita cerámica (n= 3).

Muestras	Promedio retención del radio-223 (%)
Hidroxiapatita cerámica	98,9

Ejemplo 2

Purificación de un conjugado de torio dirigido en tampón fosfato en columnas de centrifugación con resina de intercambio catiónico a base de ácido propilsulfónico y sílice

Un conjugado quelante de trastuzumab preparado como se describió anteriormente (documento WO2011/098611A) se marcó con torio-227 (formando un conjugado de torio dirigido, TTC), usando torio-227 almacenado durante 5 días en HCl seguido de purificación y que por lo tanto contiene radio-223 de crecimiento interno y las progenies de la desintegración del radio-223. Cada muestra contenía 0,21 mg de TTC, 520 kBq de torio-227 y 160 kBq de radio-223 en 300 µl de tampón fosfato salino pH 7,4 (Biochrome PBS Dulbecco, n.º de cat. L1825). La muestra se agregó a una columna con 15 mg de resina de intercambio catiónico con base de sílice y ácido propilsulfónico. Las columnas se centrifugaron (10 000 rcf, 1 min) y se recolectó el eluato. Se determinó la distribución de torio-227 (TTC) y radio-223 entre la columna y el eluato usando un instrumento detector de HPGe (Ortec, Oak Ridge, TN).

La retención de TTC (representada por el torio-227) y radio-223 en la columna fue de 5,5 y 99,1 %, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3 Retención del conjugado de torio dirigido (TTC) y radio-223 después de purificación en columnas de centrifugación con resina de intercambio catiónico

Cantidad de resina de intercambio catiónico (mg)	TTC en columna (%)	radio-223 en columna (%)
15	5,5	99,1

Ejemplo 3

Eliminación de radio-223 en tampón de citrato y fosfato en columnas de centrifugación con resina de intercambio catiónico con base de sílice y ácido propilsulfónico

Se agregaron 160 kBq de radio-223 en 300 µl de tampón citrato 50 mM a pH 5,5 con cloruro de sodio al 0,9 % o tampón fosfato a pH 7,4 (Biochrome PBS Dulbecco, n. de cat. L1825) a una columna con 60 mg de resina de intercambio catiónico con base de sílice y ácido propilsulfónico. Luego, las columnas se centrifugaron (10 000 rcf, 1 min) y se recolectó el eluato. La distribución de radio-223 entre la columna y el eluato se determinó usando un instrumento detector de HPGe (Ortec, Oak Ridge, TN).

La retención de radio-223 en la columna fue del 96,5 % para el tampón de citrato y 99,6 % para el tampón de fosfato,

respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3 Retención de radio-223 después de purificación en columnas de centrifugación con resina de intercambio catiónico

Tipo de solución amortiguadora de pH	Promedio de radio-223 en columna (%)
Citrato	96,5
fosfato	99,6

5 Ejemplo 4 – Otra comparación de materiales enlazadores selectivos

Se seleccionaron cuentas de gel de estroncio y alginato de calcio, liposomas de DSPG, hidroxiapatita cerámica, Zeolita UOP de tipo 4A, y dos resinas de intercambio catiónico (AG50WX8 y SOURCE 30 S) como materiales de estudio para la absorción de radio-223. Se probó la absorción por difusión pasiva de los núclidos con los materiales de la formulación presentes como suspensiones. Se tomaron mediciones con ayuda de un detector de germanio después de 1 hora de equilibración a 25 °C con agitación. También se estudió la eliminación de núclidos libres en columnas por gravedad.

Absorción de radio-223

Todos los materiales, en cierta medida, eliminaron el radio-223 y sus hijos por absorción por difusión pasiva variando entre $30,8 \pm 5,8$ y $95,4 \pm 2,5$ % de absorción en las condiciones experimentales que se seleccionaron. Todos los materiales que se probaron eliminaron el radio-223 y sus hijos en el montaje de columna por gravedad con absorción casi completa. Los resultados fueron significativamente mayores (~ 100 %) y con una variación mínima (< 1 %) en comparación con la absorción por difusión pasiva de radio-223, para todos los materiales que se probaron excepto las cuentas de gel de alginato (véase la tabla 4).

Muestras	Absorción promedio de radio-223 por difusión pasiva (%)	Desviación estándar relativa de la absorción de radio-223 por difusión pasiva (%)	Promedio de la absorción de radio-223 en columna por gravedad (%)	Desviación estándar relativa de la absorción de radio-223 en columna por gravedad (%)
Liposomas	95,4	2,5	-	-
SOURCE 30S Resinas de intercambio catiónico	78,7	15,8	99,5	0,1
Hidroxiapatita cerámica	77,8	20,1	A 98,9	0,7
Cuentas de gel de alginato de calcio	71,9	9,7	8,2	20,7
Cuentas de gel de alginato de estroncio	68,2	16,7	-	-
Zeolita UOP tipo 4A	49,7	7,4	-	-
Cuentas de gel de alginato de calcio	33,1	1,7	-	-
AG50WX8 Resinas de intercambio catiónico	30,8	5,8	99,8	0,2

Se han identificado diversos materiales apropiados para capturar isótopos hijos del radio-223. Se probaron las cuentas de gel de alginato de estroncio y calcio, liposomas de DSPG, hidroxiapatita cerámica, Zeolita UOP tipo 4A, y dos resinas de intercambio catiónico (AG50WX8 y SOURCE 30 S) y se descubrió que todos los materiales eliminaban el

radio-223 y sus hijos.

Sin embargo, las resinas de intercambio catiónico y la hidroxiapatita cerámica fueron excelentes cuando se utilizaron en columnas por gravedad.

Ejemplo 5 – Reducción de la radiólisis

5 Resumen

Se estudió la formación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en la fase acuosa de la formulación como una medida de radiólisis en presencia y ausencia de hidroxiapatita cerámica, que fue uno de los materiales que se mostró que se unían eficientemente a los radionúclidos de la solución. La radiólisis y la formación de radicales libres en la fase acuosa puede degradar el complejo del radionúclido y por lo tanto es deseable minimizar la generación y la cantidad de H_2O_2 presente. Después de 3 días la concentración de H_2O_2 en las muestras con hidroxiapatita cerámica fue significativamente menor que los controles, y la absorción de ^{223}Ra y ^{227}Th de la solución fue casi completa.

Procedimiento

Se utilizó el espectrofotómetro UV mini-1240 de un único haz (190 – 1100 nm) de Shimadzu (Kyoto, Japón) y se registró la transmisión de luz a 730 nm para los análisis de la concentración de H_2O_2 . Se utilizó la modalidad fotométrica en la que se mide la absorbancia de una muestra a una longitud de onda fija ($n=3$). Las cubetas que se utilizaron fueron cubetas Plastibrand semi-micro descartables de 1,5 ml (12,5 x 12,5 x 45 mm) hechas de poliestireno.

Se hizo una solución de 0,5 mg/ml de solución de peroxidasa de rábano picante y 2 mg/ml de sustrato para peroxidasa (sal diamónica del ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico)) por disolución en agua libre de metal. La enzima peroxidasa transforma al sustrato para peroxidasa de incoloro a un color verde con H_2O_2 como sustrato. Se hicieron estándares de H_2O_2 a 1,765, 0,882, 0,441, 0,221, y 0,110 mmol/L de H_2O_2 por dilución de H_2O_2 al 30 % (p/p) en agua libre de metal ($n=3$). La linealidad de la curva de estándar fue $R^2=0,9995$.

Las muestras consistieron en 100 mg/ml de hidroxiapatita cerámica en 250 μ l de cloruro de sodio a 9 mg/ml que se cargó con una solución de ^{227}Th recién preparada hasta una concentración de 0,5 kBq/ μ l ($n=3$).

Se analizaron dos tipos de muestras de control, un control negativo solo con ^{227}Th y sin material ligante, y un control positivo con material ligante pero sin fuente radioactiva ($n=3$). Los controles negativos se analizaron para controlar la homogeneidad de los radionúclidos en la solución de cloruro de sodio y la cantidad de H_2O_2 generada en ausencia de material ligante, mientras que se analizaron los controles positivos para ver si se desarrollaba un nivel significativo de H_2O_2 sin presencia de radioactividad.

Para los cálculos del porcentaje de absorción de muestras de radionúclidos en hidroxiapatita cerámica y homogeneidad de radionúclidos en los controles negativos, se midió cada muestra o control en el detector de HPGe antes de extraer 60 μ l del sobrenadante. Las muestras, los controles y los estándares se prepararon además para el análisis de H_2O_2 mezclando 900 μ l de cloruro de sodio a 9 mg/ml con 50 μ l de solución de sustrato para peroxidasa, 25 μ l de solución de peroxidasa de rábano picante y 25 μ l del respectivo sobrenadante de muestra, control o estándar. Las muestras, el control o el estándar se mezclaron cuidadosamente y se midieron inmediatamente por espectrofotometría UV-vis. Para las radioactivas muestras y los controles, por último el volumen restante de la muestra se midió en el detector de HPGe. La absorción de radionúclidos en hidroxiapatita cerámica o la homogeneidad de la radioactividad en la solución de cloruro de sodio se calcularon con ayuda de los espectros del HPGe.

La concentración de H_2O_2 en las muestras, los estándares y los controles se analizó por espectrofotometría UV-vis a 730 nm, en los puntos de tiempo de 0, 3, 7, 10 y 14 días.

40 Resultados

El nivel medido de H_2O_2 que se forma durante los 14 días de almacenamiento en las muestras de hidroxiapatita cerámica suspendida y ^{227}Th recién preparadas se redujo significativamente en comparación con los controles negativos sin hidroxiapatita cerámica (fig. 1). Los controles positivos que contenían hidroxiapatita cerámica sin radioactividad no mostraron ninguna formación de H_2O_2 fuera del error estadístico del procedimiento (fig. 1). La absorción por difusión pasiva de ^{227}Th recién preparado en una suspensión de hidroxiapatita cerámica fue de 81 ± 3 % para un tiempo de reacción de 90 minutos. La consecutiva absorción de ^{227}Th y ^{223}Ra generado por la hidroxiapatita cerámica fue de 99 ± 5 % y 102 ± 12 %, respectivamente, cuando se midió luego de una incubación de 14 días.

La reducción del H_2O_2 medida demuestra una menor producción de radicales y agentes oxidantes debida a la radiólisis de la solución que los contiene.

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para generar una solución purificada de por lo menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto una solución que comprende dicho al menos un complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa y por lo menos un isótopo de radio que tiene por lo menos un enlazador selectivo para dicho isótopo de radio y subsiguientemente separar dicha solución de por lo menos un complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa de dicho por lo menos un enlazador selectivo, en el que el enlazador selectivo se selecciona entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita.
- 10 2. Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 1 en el que dicho isótopo de torio emisor de partículas alfa se encuentra formando un complejo con un ligando, en el que dicho ligando está conjugado con un resto de unión específico (tal como un anticuerpo).
3. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que dicho enlazador selectivo está en la forma de, o está unido a, un soporte sólido o un soporte en forma de gel.
- 15 4. Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 3 en el que dicho soporte sólido o en forma de gel está en la forma de, o unido a, al menos una forma que se selecciona entre membranas, cuentas de resina, cuentas de gel, estructuras de lípidos autoensamblados (por ejemplo liposomas), micropartículas, nanopartículas, polvos, cristales, cerámicas y estructuras poliméricas.
- 20 5. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que dicha solución se pone en contacto con dicho enlazador selectivo por medio del flujo de dicha solución a través de dicho enlazador selectivo o más allá del mismo o a través de un soporte sobre el cual está inmovilizado dicho enlazador selectivo o más allá del mismo.
6. Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 5 en el que dicho contacto se realiza por medio de una filtración en la cual dicha solución fluye a través de dicho enlazador selectivo o más allá del mismo o a través de un soporte sobre el cual está inmovilizado dicho enlazador selectivo o más allá del mismo.
- 25 7. Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 6 en el que dicha filtración comprende además hacer fluir dicha solución a través de una membrana de filtración estéril.
8. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que dicho contacto tiene lugar durante un período de menos de 30 minutos, tal como menos de 10 minutos, por ejemplo menos de 5 minutos o menos de 1 minuto (por ejemplo no más de 30 segundos).
- 30 9. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que dicha solución se pone en contacto con dicho enlazador selectivo por medio del agregado de dicho enlazador selectivo y dicha solución a un recipiente (por ejemplo un recipiente sellado o parcialmente sellado).
10. Un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 9 en el que dicho contacto tiene lugar durante 30 minutos o más tiempo, (por ejemplo 1 hora o más tiempo, tal como 1 día o más tiempo).
- 35 11. Un conjunto de elementos para la formación de un preparado farmacéutico de por lo menos un complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa, comprendiendo dicho conjunto de elementos:
- i) una solución de dicho por lo menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa y por lo menos un isótopo de radio;
 - ii) por lo menos un ligando;
 - iii) un resto de unión específico,
 - 40 iv) por lo menos un enlazador selectivo para dicho por lo menos un isótopo de radio,
- en el que dicho isótopo de torio emisor de partículas alfa forma complejo o puede formar complejo con dicho ligando que está conjugado o se puede conjugar a dicho resto de unión específico y el enlazador selectivo se selecciona entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita.
- 45 12. Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 11 en el que dicha solución de dicho por lo menos un isótopo de torio emisor de partículas alfa y por lo menos un isótopo de radio está presente en un primer recipiente (por ejemplo un vial, jeringa, etc.) y dicho ligando conjugado con dicho resto de unión específico está presente en un segundo recipiente.
- 50 13. Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 11 o la reivindicación 12 en el que dicho enlazador selectivo está presente en la forma de por lo menos un filtro, tal como un filtro de jeringa, a través del cual se puede hacer pasar dicha solución de isótopo de torio emisor de partículas alfa después de la formación de complejo con dicho ligando y opcionalmente después de la conjugación con dicho resto de unión específico.
14. Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 11 o la reivindicación 12 en el que dicho enlazador selectivo está presente en la forma de, o unido a, por lo menos un soporte sólido o en forma de gel.

15. Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 14 en el que dicho enlazador selectivo está presente en dicho primer recipiente.
- 5 16. Un conjunto de elementos según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15 en el que dicho enlazador selectivo se dispone de manera que el proceso de administración de dicha solución lo separa de dicha solución.
17. Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 16 en el que dicho soporte sólido o en forma de gel es al menos uno que se selecciona entre membranas, cuentas de resina, cuentas de gel, estructuras de lípidos autoensamblados (por ejemplo liposomas), micropartículas, nanopartículas, polvos, cristales y estructuras poliméricas.
- 10 18. Un conjunto de elementos según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17 que adicionalmente comprende un filtro y/o un dispositivo de administración.
19. Un conjunto de elementos según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18 que comprende un filtro de tamaño de poro no mayor de 0,22 μm .
- 15 20. Un dispositivo de administración que comprende una solución de por lo menos un complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa y por lo menos un isótopo de radio, comprendiendo dicho dispositivo además un filtro que contiene por lo menos un enlazador selectivo para dicho isótopo de radio, en el que el enlazador selectivo se selecciona entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita cerámica.
21. Un dispositivo según se reivindica en la reivindicación 20 en forma de una jeringa desechable y un filtro de jeringa.
- 20 22. Un conjunto de elementos según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19 que comprende un dispositivo de administración que comprende una solución de por lo menos un radionúclido emisor de partículas alfa que forma complejo y por lo menos un núclido hijo, comprendiendo dicho conjunto de elementos además un enlazador selectivo para dicho núclido hijo en la forma de un filtro.
23. Un procedimiento para la formación de una solución inyectable de un complejo de isótopo de torio comprende las etapas de:
- 25 a) combinar una primera solución que comprende una sal disuelta de un isótopo de torio emisor de partículas alfa y por lo menos un isótopo de radio con una segunda solución que comprende por lo menos un ligando conjugado con por lo menos un resto de dirección;
- b) incubar las soluciones combinadas a una temperatura apropiada (por ejemplo entre 0 °C y 50 °C, preferentemente entre 20 °C y 40 °C) durante un período para permitir la formación del complejo entre dicho ligando y dicho isótopo de torio emisor de partículas alfa para formar de este modo una solución de por lo menos un complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa,
- 30 c) poner en contacto dicha solución de por lo menos un complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa con por lo menos un enlazador selectivo para dicho por lo menos un isótopo de radio, en el que el enlazador selectivo se selecciona entre el grupo que consiste en resinas de intercambio catiónico e hidroxiapatita,
- d) separar dicha solución de por lo menos un complejo de isótopo de torio emisor de partículas alfa de dicho por lo menos un enlazador selectivo.
- 35 24. Un procedimiento para formar una solución inyectable según se reivindica en la reivindicación 23 en el que las etapas c) y d) comprenden un procedimiento para generar una solución purificada según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

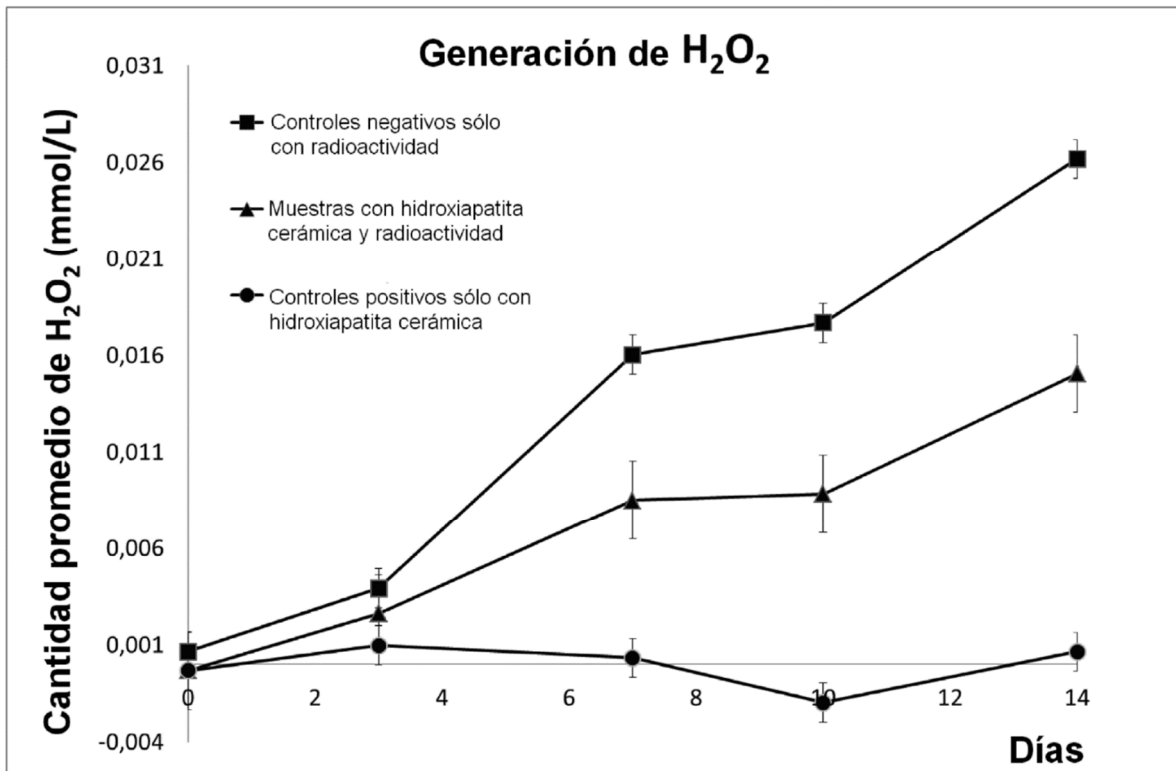


Figura 1 – Generación de peróxido de hidrógeno por radiólisis del agua en presencia o ausencia de un enlazador selectivo

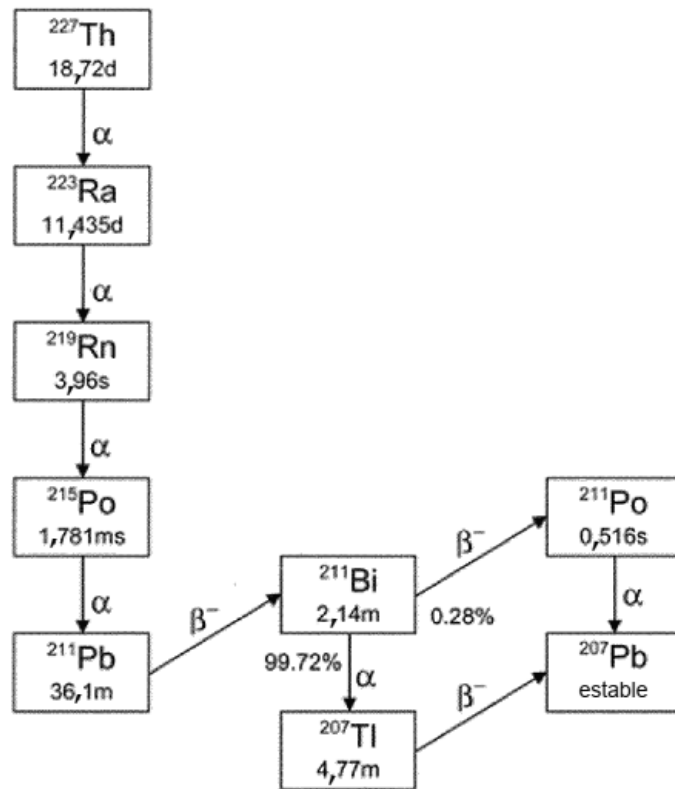


Figura 2