

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

PREPARADO FARMACÉUTICO

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:

BAYER AS

**Dirección
Electrónica:**

clientes@cavelier.com

Dirección:

Kjelsasveien 172A, N-
0884 Oslo, Noruega

**Domicilio/País de
constitución:**

NORUEGA - OSLO -
OSLO

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA

☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA

☒ EMPRESA
EXTRANJERA

☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número:

1038717-

3 Solicitantes

**Apellidos - Nombres o Razón
Social**

Tipo

Identificación

1.

BAYER AS

EE

1038717

4 Datos del Inventor

Nombre:

Janne Olsen
FRENVIK

**Dirección
Electrónica:**

clientes@cavelier.com

Dirección:		BAYER AS Kjelsasveien 172A, N-0884 Oslo, Noruega		Domicilio/País de constitución:		NORUEGA - OSLO - OSLO	
Identificación:							
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA					
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT					
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica					
Número:		-					
5	Inventor(es)						
Apellidos - Nombres				Domicilio			
1.	FRENVIK Janne Olsen			NORUEGA			
2.	RYAN Olav B			NORUEGA			
3.	CUTHBERTSON Alan			NORUEGA			
6	Datos Inventor(es)						
País de Residencia		Departamento/Estado		Ciudad		Dirección	
1.	NORUEGA	OSLO		OSLO	BAYER AS Kjelsasveien 172A, N-0884 Oslo, Noruega		
2.	NORUEGA	OSLO		OSLO	BAYER AS Kjelsasveien 172A, N-0884 Oslo, Noruega		
3.	NORUEGA	OSLO		OSLO	BAYER AS Kjelsasveien 172A, N-0884 Oslo, Noruega		
7	Datos del Representante Legal / Apoderado						

Nombre:	JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI		Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:	CARRERA. 4 No. 72- 35		Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 79780910-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2014/061743	Fecha Solicitud:	05/06/2014
Número Publicacion:		WO 2014/195423 A1	Fecha Publicacion:	11/12/2014
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	Codigo del país GB	(31) No. Solicitud 1310028.4	(32) Fecha 05/06/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		34	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas				

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos
-----------	--------------------------

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">☒ Reivindicaciones☒ Descripción☒ Dibujos y/o Figuras☒ Resumen☐ Certificado Depósito Material Biológico☐ Uso de Conocimiento tradicional☐ Listado de secuencias☐ Artes finales 12 x 12 cm☐ Poderes, si fuere el caso☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad☒ Otros Anexos |
|--|

PREPARADO FARMACÉUTICO

Antecedentes

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 utilizar en las terapias con endo-radionúclidos, a dichos preparados y un métodos para su preparación, tratamiento y almacenamiento seguro.

El principio básico de la terapia con endo-radionúclidos es la destrucción selectiva de tipos de células no deseables, por ejemplo para una terapia para 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.

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 utilizarlos 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 las 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.

La energía de las partículas que emiten radiación alfa es alta en comparación con la de las partículas beta, los rayos gamma y los rayos X, que típicamente es de 5-8 MeV, o entre 5 y 10 veces mayor que la de las partículas de beta de la radiación 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 excepcionalmente

alta transferencia lineal de energía (LET, por las iniciales en inglés de *Linear Energy Transfer*) 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 que es necesaria para evitar efectos secundarios inaceptables debido a la irradiación de tejidos saludables.

Por lo tanto, aunque es muy potente, 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 realizar 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 que se utiliza clínicamente Zevalin® (Goldsmith, S.J, Semin. Nucl. Med. 40: 122-35. *Radioimmunotherapy of lymphoma*: Bexxar y 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 proteináceos, incluyendo fragmentos de anticuerpos (Adams y colab., *A single*

treatment of yttrium-90-labeled CHX-A"-C6.5 diabody in-
 hibits the growth of established human tumor xenografts
 in immunodeficient mice. Cancer Res. 64: 6200-8, 2004),
 dominios de anticuerpos (Tijink y colab., Improved tu-
 5 mor 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 colab., High-affinity
 recognition of lanthanide(III) chelate complexes by a
 10 reprogrammed human lipocalin 2. J. Am. Chem. Soc. 131:
 3565-76, 2009), moléculas Affibody® (Tolmachev y co-
 lab., Radionuclide therapy of HER2-positive microxeno-
 grafts using a ¹⁷⁷Lu-labeled HER2-specific Affibody
 molecule. Cancer Res. 15:2772-83, 2007) y péptidos
 15 (Miederer y colab., Preclinical evaluation of the al-
 pha-particle generator nuclide ²²⁵Ac for somatostatin
 receptor radiotherapy of neuroendocrine tumors. Clin.
 Cancer Res. 14:3555-61, 2008).

La descomposición o "desintegración" de muchos emisores
 20 alfa farmacéuticamente relevantes da como resultado la
 formación de núclidos "hijos" que también pueden decaer
 con liberación de emisión alfa. La desintegración de
 núclidos hijos puede dar como resultado la formación de
 una tercera especie de núclidos, que también pueden ser
 25 emisores alfa, llevando a una cadena continua de desin-

tegración radioactiva, una "cadena de desintegración". Por lo tanto, un preparado farmacéutico de un emisor alfa farmacéuticamente relevante frecuentemente también contendrá 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 luego de la preparación como de las vidas medias de los diferentes radionúclidos en la cadena de desintegración.

Como resultado de la muy alta energía de una partícula alfa, combinada con su significativa masa, se confiere 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 formado a salir de un complejo quelado donde estuviese situado el núclido padre al suceder la descomposición. Esto es muy significativo donde 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 ex-

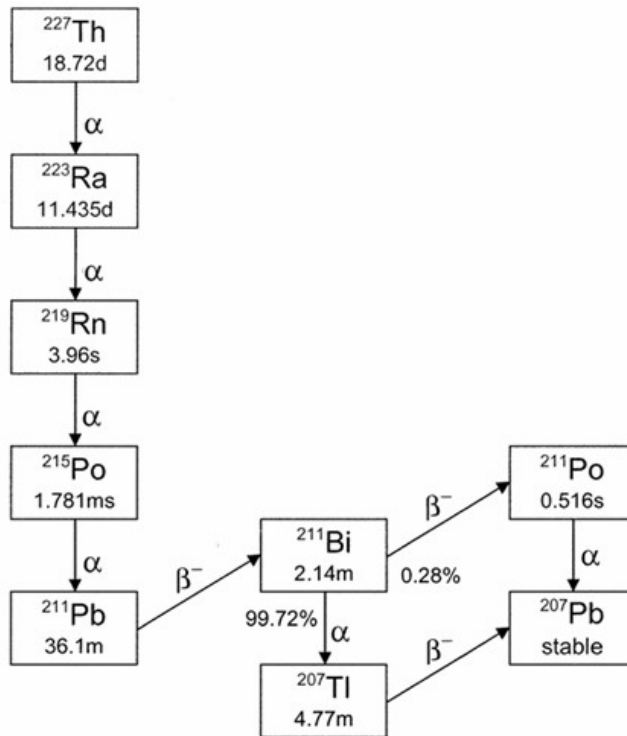
poner y debido al cambio de naturaleza química al suceder la desintegración radioactiva, puede ser que los núclidos hijos que se forman de esa manera debido a la desintegración radioactiva del radionúclido incorporado inicialmente no se complejen con el quelante. Por lo tanto, al contrario del núclido 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 alfa típicamente llevará a la acumulación por creación 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 a 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, complejación 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 significa-

tivo de los métodos anteriores ha sido la administración de una composición reproducible de un alfa-radionúclido dirigido hacia un objetivo, que no contenga cantidades variables de alfa-radionúclido que no esté dirigido hacia el objetivo (por ejemplo núclidos hijos libres) con relación a la cantidad dirigida. Además, es deseable reducir la exposición de componentes orgánicos por ejemplo unidades 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 composición de la dosis inyectada sea aceptablemente segura.

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



Cadena de desintegración del torio-227

5

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 para dar radón-219, para originar polonio-215, que origina plomo-211. Cada uno de dichos pasos 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 ra-

10

radioactividad de una solución recién preparada, por ejemplo, de torio-227 quelado se incrementará durante el transcurso de los primeros 19 días, y luego comenzará a decrecer. Claramente la cantidad de torio-227 disponible para dirigir 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 complejoado a las biomoléculas de 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, por ejemplo en el momento de la formulación y complejación que lleva a obtener el producto fármaco.

Por lo tanto, existe una considerable necesidad continua de disponer 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 que se crean en la cadena de desintegración radioactiva. Además, existe la necesidad de métodos 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 obtener 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, métodos y procedimientos para la eliminación de núclidos hijos catiónicos de un preparado radiofarmacéutico que contiene un radionúclido padre, que puede estar en solución o quelado de manera estable con una entidad que comprende un ligando y una unidad directora, es decir que el radionúclido padre se compleja o se puede complejar con un ligando que en sí se conjuga a una unidad directora (por ejemplo un anticuerpo). En particular, los inventores de la presente han establecido sorpren-

dentemente que radionúclidos hijos se pueden capturar de manera segura y confiable en diversos ligantes selectivos, ya sea de manera continua durante el almacenamiento del radioisótopo y/o poco antes de la administración del radioisótopo en la forma de un radiofarmacéutico. Los radionúclidos capturados por los ligantes selectivos son en particular radionúclidos que emiten partículas alfa o generadores de radionúclidos que emiten partículas alfa que se forman típicamente durante la desintegración del radionúclido emisor alfa padre y/o por desintegración adicional de los núclidos hijos que se obtienen como resultado. Una cadena de desintegración típica para el ^{227}Th aquí se describe 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 provee una composición que permite la eliminación de núclidos hijos radioactivos durante el almacenamiento y/o inmediatamente antes de la administración (por ejemplo por inyección) donde se eliminan los productos que aparecen por desin-

tegración radioactiva. Esto permite obtener una mínima co-administración de núclidos hijos y por lo tanto minimizar la dosis de radiación y el daño debido a la radiación que reciben los tejidos normales y no objetivo.

5 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 radionúclido padre y de los núclidos hijos que se forman *in vivo*. Es importante que esto permite obtener una situación

10 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

15 los efectos adversos pueden estar relacionados directamente con la concentración medida del núclido primario y se vuelven independientes del tiempo de almacenamiento del preparado farmacéutico. En situaciones donde la

20 concentración del radionúclido emisor alfa primario 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 radiofarmacéutica. De hecho, si el produc-

25

to fármaco es puro con respecto al núclido padre, la dosis relevante del preparado farmacéutico solo dependerá del tiempo luego 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 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 alfa dirigidos hacia un objetivo es un aspecto importante de la invención.

En una forma de realización adicional, la invención se refiere al suministro de un conjunto de elementos para hacer preparados farmacéuticos. Los conjuntos de elementos típicamente 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). Sería una considerable ventaja si la purificación del radionúclido emisor alfa que se desea se pudiese obtener en el momento de aprontar el preparado farmacéutico para su administración. Una ven-

taja adicional sería que dicha purificación se pueda llevar a cabo sin demasiados problemas y sin manejo complejo, porque deseablemente se minimiza todo el manejo de materiales radioactivos.

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

Los inventores de la presente han establecido que ciertos materiales ligantes selectivos, en particular en la
15 forma de un sólido o gel o inmovilizados sobre el mismo, retendrán, en gran medida, núclidos hijos catiónicos luego de la desintegración del núclido padre. La selectividad de dichos materiales permite la retención de los hijos pero permite que el radioisótopo padre
20 complejoado (por ejemplo un isótopo de torio tal como ^{227}Th , complejoado por un ligando opcionalmente unido a una biomolécula) pase sin impedimentos a través del filtro o que quede en solución mientras que los hijos quedan retenidos. Esto provee una considerable ventaja
25 en el preparado y una administración de radiofarmacéu-

5 ticos de alta calidad que se pueden preparar directamente antes de la administración o poco tiempo después de la misma pero que se administran con un nivel relativamente bajo de contaminación debido a los radionúclidos hijos sin complejar.

Síntesis de la invención

En un primer aspecto, la invención provee por lo tanto un proceso farmacéutico capaz de producir un radionúclido emisor alfa complejoado -(opcionalmente en la forma de una biomolécula conjugada). Preferiblemente dicho
10 proceso comprende, como componente clave un ligante selectivo (por ejemplo un filtro de resina en fase sólida) capaz de absorber, unirse o complejar selectivamente o eliminar selectivamente de otra manera de la solución a los núclidos hijos sin complejar que se forman
15 durante la desintegración del torio-227. Los mismos pueden ser los núclidos hijos directos o aquellos que se encuentran más abajo en la cadena de desintegración radioactiva. En particular, ^{223}Ra y sus productos de
20 desintegración conocidos (que incluyen ^{219}Rn , ^{215}At , ^{215}Po , ^{211}Po , ^{211}Bi , ^{211}Pb , ^{207}Pb y ^{207}Tl) son isótopos hijos típicos que se eliminarán deseablemente, así como cualquiera de los que se muestran en la cadena de desintegración del torio que se indican aquí.

25 Un aspecto clave de la presente invención es así

un método para generar una solución purificada de por lo menos un radionúclido emisor alfa complejoado, donde dicho método comprende poner en contacto una solución que comprende a dicho por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa y por lo menos un núclido hijo que tiene por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un núclido hijo y subsiguientemente separar dicha solución de por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa de dicho por lo menos un ligante selectivo.

En todos los aspectos de la presente invención, los núclidos hijos generalmente se encuentran sin complejar. Esto puede ser el resultado del retroceso cinético generado al ocurrir la desintegración alfa y/o como resultado de unas propiedades de complejación diferentes entre el núclido padre y los hijos. Todos los radionúclidos que se utilizan en la presente invención son típicamente radionúclidos de "metales pesados" que tienen, por ejemplo, una masa atómica mayor de 150 amu (por ejemplo entre 210 y 230). Los radionúclidos de metales pesados emisores alfa típicos incluyen ^{211}At , ^{212}Bi , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{225}Ac y ^{227}Th . Los radionúclidos emisores alfa (padres) preferidos incluyen radionúclidos emisores alfa de torio por ejemplo el ^{227}Th , que es el más preferido.

Los inventores han establecido sorprendentemente que los materiales ligantes selectivos apropiados (como se describe aquí, por ejemplo materiales resinosos en fase sólida) son muy eficaces para absorber los iones hijos sin complejar no deseados con preferencia por el torio complejoado opcionalmente conjugado una unidades directoras (por ejemplo biomoléculas). Por lo tanto, en un segundo aspecto la presente invención provee un método para generar una solución inyectable que comprende por lo menos un radionúclido emisor alfa complejoado sustancialmente libre de núclidos hijos, donde dicho método comprende poner en contacto una muestra con un ligante selectivo apropiado, Preferiblemente este contacto se realizará por medio de un simple paso de purificación/ filtración para dar preparados farmacéuticos radioquímicamente altamente puros que comprenden altos niveles del complejo del emisor alfa que se desea (por ejemplo torio) (opcionalmente conjugado con una unidad directa). Típicamente la separación del complejo marcado con torio (y opcionalmente conjugado) será seguido inmediatamente por una filtración estéril. Esto es particularmente apropiado como paso final antes de la administración.

De esta manera, la presente invención provee un método para la eliminación de por lo menos un radionúclido

hijo de una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa, donde dicho método comprende poner en contacto dicha solución con por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un
5 núclido hijo.

En la presente invención, el radionúclido emisor alfa que se desea para su administración (el radionúclido "padre") será tal como se los describe aquí y estará "complejado" o "en forma de un complejo". Dichos térmi-
10 nos tienen su significado común porque el radionúclido emisor alfa estará en la forma de un complejo de coordinación que comprende un catión del radionúclido de metal pesado y por lo menos un ligando unido al mismo. Los ligandos apropiados, incluyendo a aquellos que se
15 han descrito aquí, son bien conocidos en el arte.

Como los preparados farmacéuticos se pueden generar a partir de las soluciones de la presente invención, la invención provee dichos preparados farmacéuticos. Los mismos comprenderán una solución del radionúclido emi-
20 sor alfa y estarán sustancialmente libres de núclidos hijos según se indica aquí. En un preparado farmacéutico de la invención, el radionúclido emisor alfa estará complejado con por lo menos un ligando y el ligando es-
tará conjugado con una unidad de directora (unión espe-
25 cífica) tal como se la describe aquí. Las soluciones de

la invención se pueden proveer directamente en un dispositivo de administración (por ejemplo una jeringa, un cartucho o un cilindro de jeringa) listo para la administración, con la invención que permite la purificación de la solución para obtener un preparado farmacéutico en el momento de la administración y aún mediante el mismo acto de la administración (por ejemplo realizando la administración a través de un ligante específico apropiado en la forma de un filtro de jeringa). De esa manera, los dispositivos de la invención pueden ser dispositivos de administración por ejemplo jeringas. Así, en otro aspecto la invención provee un dispositivo de administración que comprende una solución tal como se describe aquí. Un 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 provee un dispositivo de administración que comprende una solución de por lo menos un radionúclido emisor alfa complejoado y por lo menos un núclido hijo, donde dicho dispositivo comprende además un filtro que contiene por lo menos un ligante selectivo para dicho núclido hijo. Otros dispositivos de la invención que también comprenderán una solución

de radionúclido emisor alfa, un ligando, una unidad directora y un ligante selectivo, tendrán la forma de cartuchos, cassettes, rotores, ampolletas, ampollas, etc., (preferiblemente descartables) que se pueden utilizar en los métodos de la invención, por pasos manuales y/o por procedimientos automatizados en un aparato automatizado.

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 provee un conjunto de elementos para la formación de un preparado farmacéutico de por lo menos un radioisótopo emisor alfa, donde dicho conjunto de elementos comprende:

- i) una solución de dicho por lo menos un radioisótopo emisor alfa y por lo menos un isótopo hijo;
- ii) por lo menos un ligando;
- ii) una unidad de unión específica,
- iii) por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un isótopo hijo.

Donde dicho radioisótopo emisor alfa es complejoado por dicho ligando que está conjugado o se puede conjugar a dicha unidad de unión específica o puede ser complejoado por dicho ligando.

En una forma de realización, el radionúclido emisor al-

fa estará complejoado por el ligando pero puede no estar conjugado con la unidad de unión específica (directora). Como alternativa, el ligando se puede conjugar de manera estable a la unidad directora y puede estar presente en un recipiente separado del radioisótopo. Al tener las moléculas orgánicas del complejo (el ligando y/o la unidad directora) separadas del emisor alfa 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. En una forma de realización, el conjunto de elementos se puede proveer como dos ampollitas. Un conjunto de elementos con dichas características comprende una ampollita de radioisótopo (por ejemplo torio-227) y una segunda ampollita que contiene una solución de pH amortiguado de biomoléculas conjugadas apropiadamente con un ligando (quelado) que compleja el torio-227. Inmediatamente antes de la preparación del producto fármaco la ampollita con torio-227 se mezcla con la solución de biomoléculas conjugadas.

La captura de radionúclidos libres (sin complejar), en particular de radionúclidos hijos libres, de una solución que contiene por lo menos un radioisótopo emisor alfa complejoado (por ejemplo un radioisótopo padre) y por lo menos un componente orgánico (por ejemplo 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 radionúclidos libres (por ejemplo hijos).

5 Correspondientemente, en un aspecto adicional la invención también provee un método para reducir la radiólisis de por lo menos un componente orgánico en una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa, por lo menos un radionúclido hijo y

10 por lo menos un componente orgánico (por ejemplo un agente complejante y/o agente director), donde dicho método comprende poner en contacto dicha solución con por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un núclido hijo. Este método se puede ilustrar por

15 la reducción de la concentración de H_2O_2 en la solución.

En todos los aspectos apropiados de la presente invención, los radionúclidos "hijos" (o como sinónimo, los radioisótopos) típicamente estarán "libres" en solución.

20 Esto indica que el radionúclido está en la forma de un ion disuelto y no está (o no en una medida significativa) complejoado con los ligandos de la solución ni está unido a estos. Los radionúclidos hijos obviamente pueden estar unidos al ligante específico pero generalmente

25 este no estará en solución (como se describe

aquí). Según se usa aquí, el término radionúclidos “hijos” tiene su significado normal en el arte, en el sentido en que dichos núclidos se generan directa o indirectamente por la desintegración de otro radioisótopo. En el presente caso, por lo menos un radionúclido “hijo” presente en las soluciones a las que se hace referencia aquí 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 generación o subsiguientes) del radionúclido presente en el complejo de radionúclido emisor alfa. Es preferible que por lo menos los productos de desintegración de la primera generación del radionúclido comprendido en el complejo de radionúclido emisor alfa estén presentes en dichas soluciones y que estén unidos al ligante selectivo.

Descripción detallada

Como se describió anteriormente La cantidad de radionúclidos hijos que creados que están presentes en la ampolla con torio en el momento de complejación es dependiente del tiempo de almacenamiento y transporte. Sin embargo, los núclidos hijos no afectan la complejación del radionúclido emisor alfa (torio-227) con las biomoléculas conjugadas ya que el quelato se selecciona de manera tal que el radionúclido que se desea (por

ejemplo torio) tenga una afinidad significativamente mayor por el quelado que los hijos. En un segundo proceso por lotes, los núclidos hijos 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.

Este proceso de separación del material emisor alfa del ligando orgánico y/o la unidad directora tiene la ventaja adicional de reducir la velocidad de la radiólisis (por ejemplo de las biomoléculas de vehículo y/o en la unidad quelante) del radiofarmacéutico y se puede aplicar a todos los aspectos de la invención. 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 (de los componentes ligando y/o unidad directora). Esto es beneficioso en términos de la conservación de los requerimientos de la vida de estante.

Las soluciones inyectables que se hacen o pueden hacer empleando los métodos 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 métodos de la invención conforman aspectos adicionales de la presente invención.

Según se usa aquí, 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 el agregado de por lo menos un componente adicional antes de la administración y/o puede requerir pasos de preparación final por ejemplo una filtración estéril. Un componente adicional puede ser por ejemplo una solución amortiguadora de pH 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 complejar como resultado de la cadena de desintegración radioactiva del complejo con el radionúclido que se desea que preferiblemente será eliminado en un grado significativo por un método de acuerdo con la presente invención antes de la administración. Un método con dichas características puede incluir la eliminación por lotes (por ejemplo por unión selectiva, quelación, complejación o

absorción) de dichos radionúclidos hijos sin complejar durante una parte significativa del período de almacenamiento del preparado, o puede tener lugar en la etapa final, inmediatamente antes de la administración.

- 5 Al contrario de un preparado farmacéutico, una "solución inyectable" o una "formulación final" según se usa aquí indica un medicamento que está listo para su administración. Una formulación con dichas características también comprenderá un preparado de radionúclido com-
10 plejado con vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables pero adicionalmente será estéril, de tonicidad apropiada y no contendrá un nivel inaceptable de productos de desintegración radioactiva sin complejar. Dichos niveles se exponen aquí de manera
15 más detallada. Evidentemente, una solución inyectable no comprenderá ningún componente biopolimérico, aunque dicho tipo de biopolímero preferiblemente se utiliza en la preparación de dicha solución según se expone aquí. Las soluciones inyectables que se hacen o pueden hacer
20 por cualquiera de los métodos de la presente invención conforman un aspecto adicional de la invención.
- La invención provee un método o proceso simple para la purificación y preparación de una formulación final estéril de un preparado radioactivo listo para su admi-
25 nistración, usando ligantes específicos en la forma de

materiales absorbentes y/o filtros para capturar los productos de desintegración radioactiva no deseados para obtener una separación rápida de los núclidos no deseados 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 aún se puede realizar como parte del acto de administración.

Implementada como se describió, la invención provee un simple conjunto de elementos (como se describe aquí) 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 (por ejemplo una ampolla, 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 una ampolla) con una solución farmacéutica (por ejemplo un ligando conjugado con una unidad directora tal como un anticuerpo o receptor), un filtro que contiene por lo menos un ligante específico para los núclidos hijos, opcionalmente un filtro estéril y una jeringa. Los componentes del conjunto de elementos pueden estar separa-

dos o acoplados entre sí en una unidad 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 pasos durante los
5 cuales pueda ocurrir una contaminación radioquímica es una ventaja obvia de los conjuntos de elementos con componentes completa o parcialmente sellados entre sí de manera tal que el material permanezca dentro del conjunto de elementos durante la mayor cantidad posible
10 de pasos de proceso.

La invención provee el uso del procedimiento para la preparación de una formulación final para inyección, por ejemplo usando componentes que se proveen como un conjunto de elementos. El procedimiento de cualquiera
15 de los métodos y/o usos de la invención puede incluir un paso de incubación donde la solución o el preparado farmacéutico se mezcla por ejemplo por una agitación suave, para permitir una óptima complejación del torio con el conjugado de biomolécula-quelato, seguido de
20 filtración para eliminar los núclidos hijos no deseados.

Un ejemplo de procedimiento para formar una solución inyectable de un alfa-radionúclido comprende los pasos de:

25 a) Combinar una primera solución que comprende una

sal disuelta de un radionúclido emisor alfa y por lo menos un núclido hijo con una segunda solución que comprende por lo menos un ligando conjugado con por lo menos una unidad directora;

- 5 b) Incubar las soluciones combinadas a una temperatura apropiada (por ejemplo a entre 0°C y 50°C, preferiblemente entre 20°C y 40°C) durante un período, para permitir la formación del complejo entre dicho ligando y dicho radioisótopo por lo cual se forma una solución
- 10 de por lo menos un radioisótopo emisor alfa complejoado,
- c) Poner en contacto dicha solución de por lo menos un radioisótopo emisor alfa complejoado que tiene por lo menos un ligante selectivo para por lo menos uno de dichos núclidos hijos.
- 15 d) separar dicha solución de por lo menos un radionúclido emisor alfa complejoado de dicho por lo menos un ligante selectivo.

En el método de formación de una solución inyectable, los pasos c) y d) constituyen un método de purificación

20 que puede ser acorde con cualquiera de las formas de realización apropiadas de la invención tal como se las describe aquí. En esta forma de realización, los núclidos, ligantes, ligandos y todos los aspectos apropiados serán según se indican aquí.

25 Los preparados farmacéuticos de la invención, junto con

las soluciones purificadas que se generaron empleando los métodos de la invención y las soluciones inyectables que se formaron empleando los métodos de la invención deseablemente tendrán una baja concentración de iones metálicos hijos sin complejar. Típicamente, por ejemplo, la concentración de núclidos hijos en la solución preferiblemente debería contribuir no más de en un 10% al conteo total de desintegración radioactiva por unidad de tiempo (de la solución), donde el resto se genera por desintegración del alfa radionúclido complejoado (por ejemplo torio). Esto preferiblemente no será más del 5% del conteo total y más preferiblemente no más del 3%.

Preferiblemente los conjugados de alfa radionúclido de la presente invención contienen torio-227 donde el proceso es más eficaz para eliminar preferiblemente al ^{223}Ra . También se pueden eliminar otros isótopos hijos según se indica aquí. 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 radionúclido se compleja o se puede complejar por medio de una entidad complejante/quelante apropiada (generalmente a la que se hace referencia aquí como un ligando). Se conocen muchos ligandos apropiados para los diversos ra-

dionúclidos apropiados que emiten partículas alfa, por ejemplo aquellos a base de DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) y otros quelantes macrocíclicos, por ejemplo aquellos que contienen el grupo quelante ácido hidroxifáltico o ácido hidroxisofáltico, así como diferentes variantes de DTPA (ácido dietilentriamina pentaacético), o quelantes octadentados que contienen hidroxipiridinona. Algunos ejemplos preferidos son quelantes que comprenden una unidad hidroxipiridinona, por ejemplo una unidad 1,2-hidroxipiridinona y/o una unidad 3,2-hidroxipiridinona. Los mismos son muy apropiados para utilizar en combinación con el ^{227}Th . En una forma de realización de la invención, el complejo de radionúclido emisor 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 preferiblemente está conjugado o se puede conjugar con por lo menos una unidad directora (que aquí también se describe como una unidad de unión específica). Muchas unidades con dichas características son bien conocidas en el arte y se puede utilizar cualquier unidad directora apropiada, individualmente o

combinadas. Las unidades directoras apropiadas incluyen poli- y oligo-péptidos, proteínas, fragmentos de ADN y ARN, aptámeros, etc. Las unidades preferibles incluyen ligantes que son péptidos y proteínas, por ejemplo avi-

5 dina, estreptavidina, un anticuerpo policlonal o monoclonal (incluyendo a los anticuerpos del tipo IgG e IgM), o una mezcla de proteínas o fragmentos o construcciones de proteínas. Son particularmente preferidos los anticuerpos, construcciones de anticuerpos, frag-

10 mentos de anticuerpos (por ejemplo fragmentos de Fab, anticuerpos de dominio único, fragmentos de dominio variable de cadena única (scFv) etc.), construcciones que contienen fragmentos de anticuerpos o una mezcla de los mismos.

15 Son particularmente preferidos los anticuerpos, construcciones de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos (por ejemplo fragmentos de Fab o cualquier fragmento que comprenda por lo menos una región de unión a un antígeno), construcciones de fragmentos (por ejemplo an-

20 ticuerpos de cadena única) o una mezcla de los mismos. Los fragmentos particularmente apropiados incluyen Fab, F(ab')₂, Fab' y/o scFv. Las construcciones de anticuerpos pueden ser de cualquier anticuerpo o fragmento de los que se indican aquí.

25 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 típicamente incluirán por lo menos uno estabilizante. Los secuestrantes de radicales por ejemplo ascorbato, p-ABA y/o citrato son muy apropiados. La seroalbúmina, por ejemplo BSA, es también un aditivo apropiado, en particular para la protección de componentes que son proteínas y/o péptidos por ejemplo anticuerpos y/o sus fragmentos.

En los métodos y usos de la presente invención, el contacto entre la solución que forma parte del preparado farmacéutico y el agente de unión selectiva (por ejemplo un filtro de resina en fase sólida) puede tener lugar durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo de por lo menos 30 minutos, por ejemplo por lo menos uno 1 hora o por lo menos 1 día). En esta forma de realización, el ligante selectivo puede estar presente en la solución de radionúclido emisor alfa durante el almacenamiento. Sin embargo, en una forma de realización alternativa, dicho contacto ocurrirá rápidamente (por ejemplo 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 forma de realización con dichas características, el ligante selectivo típicamente estará en la forma de un material sólido o

unido al mismo (según se describe aquí) 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 preferiblemente será impulsado por presión positiva, por ejemplo por aplicación de presión sobre el cilindro de una jeringa. En dicho tipo de caso, el contacto tiene lugar a medida que la solución es empujada a través del filtro/lecho/columna. Aunque el método más preferido es una separación rápida, como alternativa, el paso 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 forma de realización alternativa, dicho contacto/ filtración tiene lugar durante no más de 30 segundos preferiblemente 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 opcionalmente y preferiblemente en forma adicional puede comprender un filtro (por ejemplo con un tamaño de poro 0,45 μm o un tamaño de poro de aproximadamente 0,22 μm). En todos los casos se prefiere la filtración a través de

un filtro de tamaño de poro no mayor de 0,45 μm , preferiblemente no mayor de 0,22 μm . Con dichas características, el filtro puede servir para retener al ligante selectivo que se emplea en los diversos aspectos de la invención.

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

En todos los aspectos de la presente invención, el ligante selectivo es típicamente un sólido o gel, o está inmovilizado sobre un sólido o matriz de gel (por ejemplo una matriz o membrana porosa). Esto permite obtener facilidad de manejo y separación y también facilidad de

contacto del ligante selectivo con el complejo de radioisótopo emisor alfa y la subsiguiente separación. Un material "sólido" se puede tomar como uno que conservará su forma bajo una presión mecánica suave incluyendo el que provee el uso manual de una jeringa o por la presión que provee un aparato automatizado. Típicamente el ligante 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 ligantes selectivos se exponen aquí y serán conocidos por aquellos con experiencia en el arte. Los mismos incluyen óxidos de metal (por ejemplo sílice, alúmina, titanía) vidrio, metal, plásticos etc. Los ligantes 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 estructura con dichas características.

Como material de unión selectiva se seleccionará por lo

menos una sustancia con mayor afinidad por los radionúclidos hijos en solución que el complejo de radionúclido emisor alfa. Dichos materiales apropiados para usar como ligantes selectivos incluyen por lo menos uno de

5 resinas de intercambio catiónico, resinas de exclusión por tamaño, zeolitas, tamices moleculares, alginatos, liposomas, fosfonatos, polifosfonatos, fosfolípidos, glicolípidos, lipoproteínas, oligosacáridos, ferritina, transferrina, ácido fítico y agentes coprecipitantes.

10 Ligantes selectivos altamente preferidos incluye resinas de intercambio catiónico, hidroxiapatita, y zeolitas.

En una forma de realización, los ligantes selectivos de la presente invención no comprenden ningún polisacárido.

15 do. En una forma de realización los ligantes selectivos no comprenden nada de alginato. En una forma de realización adicional, el ligante comprende por lo menos un material inorgánico, por ejemplo por lo menos un material cerámico, consiste esencialmente en él o consiste

20 en el mismo. Las resinas inorgánicas (por ejemplo resinas de intercambio de iones inorgánicos), óxidos de metal (por ejemplo sílice, alúmina, titania, especialmente porosos por ejemplo mesoporosos), hidroxiapatita (incluyendo a las hidroxiapatitas sustituidas), tamices

25 moleculares y zeolitas provenientes de materiales li-

gantes inorgánicos altamente preferidos.

A continuación, en la tabla 1 se indican detalles de ciertos materiales apropiados para utilizar como agentes de unión selectivos. Los ejemplos que se dan en la

5 columna de la descripción son las elecciones preferidas de materiales para utilizar como ligantes selectivos en la presente invención.

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.

Material	Descripción
Resinas de exclusión por tamaño /filtración con gel	La cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) es un método 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

Material	Descripción
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(O)_2 (donde R= alquilo, arilo). Los ácidos fosfónicos son conocidos como agentes quelantes eficaces. La introducción de un grupo amina en las moléculas para obtener $\text{-NH}_2\text{-C-PO(OH)}_2$ incrementa la capacidad de unirse al metal del fosfonato.

Material	Descripción
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 componentes principales 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

Material	Descripción
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 típicamente coprecipita con un vehículo, una sustancia que tiene una estructura cristalina similar que 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

Material	Descripción
Ciclodextrinas	Oligosacáridos cíclicos
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, por ejemplo de 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

En un aspecto, el(los) ligante(s) selectivo(s) se en-

cuentran en la forma de una columna o filtro. En esta y otras formas de realización apropiadas, los medios para realizar el contacto serán el flujo de solución a través del ligante selectivo o más allá del mismo. Como
5 alternativa, donde el ligante 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 aquí).

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 celu-
15 lar no deseable, por ejemplo enfermedades hiperplásticas y neoplásticas. Por ejemplo, enfermedades cancerosas metastásicas y no metastásicas por ejemplo el cáncer pulmonar de células pequeñas y células no pequeñas, melanoma maligno, cáncer de ovarios, cáncer de mamas,
20 cáncer de huesos, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer cervical, 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 prima-
25

tes, caninos, felinos o roedores.

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 aquí anteriormente. Según se usa aquí, el término "tratamiento" incluye al tratamiento reactivo y profiláctico, tratamiento causal y sintomático y también paliativo.

El uso del medicamento 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).

En un aspecto adicional la invención abarca aparatos y conjuntos de elementos tales como los que se describen aquí. Dichos conjuntos de elementos comprenderán un radioisótopo emisor alfa, un ligando, una unidad directora y un material de unión selectiva para unirse a los núclidos hijos. Típicamente, durante el uso, el radio-

núclido emisor alfa estará presente o bien como un complejo de radionúclido emisor alfa, o se formará en dicho complejo por el contacto entre una primera solución de dicho conjunto de elementos (que comprende el radionúclido emisor alfa y cualquier a de los núclidos hijos) y una segunda solución de dicho conjunto de elementos (que comprende al ligando conjugado con la unidad directora). Luego de la conjugación, el complejo de radionúclido emisor alfa se pondrá en contacto con el ligante selectivo. Dicho contacto puede ser de cualquiera de las formas que se han descrito aquí, pero preferiblemente se realizará haciendo pasar a la solución del complejo de radionúclido emisor alfa a través de una columna, lecho, filtro, membrana o tapón de material de unión selectiva.

Los conjuntos de elementos de la presente invención generalmente incluirán el material de unión selectiva en la forma de un filtro o columna. La solución de radionúclido emisor alfa estará presente en un primer recipiente pero este y todos los recipientes a los que se hace referencia aquí pueden ser una ampollita, 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 cartu-

cho o cassette multi-reactivos. El primero y el segundo recipiente (donde está presente), 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 forma de 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 métodos de la invención con mínima intervención manual para asegurar el cumplimiento con 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 complejación de un radionúclido (por ejemplo torio-227) a un conjugado de ligando/biomoléculas, eliminación de núclidos hijos por filtración con un ligante selectivo (por ejemplo una resina en fase sólida) filtración estéril y dispensación en un producto fármaco o ampollita. Por lo tanto, los diversos métodos de la invención se puede llevar a cabo por medio de un aparato automatizado por ejemplo uno que contenga un conjunto de elementos o un dispositivo tal como los que se describen aquí.

En una forma de realización relacionada, la invención provee un dispositivo de administración. Un dispositivo con dichas características puede contener una solución de complejo de radionúclido emisor alfa y núclidos hijos y comprenderá un ligante selectivo para dicho(s) núclido(s) hijo(s). Durante el uso, un dispositivo de administración con dichas características puede eliminar de manera concomitante los núclidos hijos por pasaje de la solución a través del ligante 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 radionúclido emisor alfa complejado y por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable donde la concentración de la solución de cualquiera de los iones sin complejar que aparecen como resultado de la cadena de desintegración radioactiva de dicho al menos un radionúclido emisor alfa complejado no es mayor que un 10% de la concentración de la solución de dicho al menos un radionúclido emisor alfa complejado.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para reducir la radiólisis de por lo menos un componente orgánico en una solución. Generalmente este estará en una solución tal como se describe aquí en cualquiera de las formas de realización y puede comprender por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa, por lo menos un radionúclido hijo y por lo menos un componente orgánico. Típicamente en esta forma de realización y en todas las demás, los hijos serán isótopos

hijos que se formaron por desintegración radioactiva de por lo menos un radionúclido emisor alfa que está como un complejo correspondiente o proviene del mismo. El material orgánico puede ser cualquier componente orgánico incluyendo a cualquier vehículo, diluyente, solución amortiguadora de pH etc. farmacéuticamente aceptable, (cualquiera de los cuales, ya sea orgánico o no, se puede incorporar a las soluciones descritas con relación a la presente invención). Más comúnmente el componente orgánico comprenderá un agente complejante y/o un agente director, que típicamente será el agente complejante de dicho complejo según se describe aquí. El agente director puede ser cualquier unidad directora apropiada (por ejemplo un anticuerpo, fragmento de anticuerpo (Fab, F(ab')₂ scFv etc.), conjugado de anticuerpo o de un fragmento etc.). El agente director típicamente estará conjugado al complejo por conjugación covalente o no covalente. Al poner en contacto una solución con dichas características con por lo menos un ligante selectivo para el por lo menos un núclido hijo (especialmente por lo menos un ligante selectivo según se describe en cualquiera de las formas de realización que se dan aquí pero más particularmente ligantes inorgánicos, por ejemplo hidroxapatita) 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 la unidad directora. Como una forma de realización de este método, la invención también provee un método para reducir la concentración de H_2O_2 en una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor 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), donde dicho método comprende poner en contacto dicha solución con por lo menos un ligante 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 de comparación con una solución de control que contiene a todos los componente correspondientes de la solución excepto por el(los) ligante(s) específico(s). De manera similar, "eliminar" se refiere a eliminar un radionúclido de la solución libre, por ejemplo

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, donde:

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

10 **EJEMPLO 1**

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

Se pesaron 100 mg de hidroxiapatita cerámica y transfirieron a las columnas. Se utilizó solución amortiguadora de pH de HEPES (5 mM, pH 8) para equilibrar la columna (3 x 1 ml). Luego se agregó a la columna 1 ml de solución amortiguadora de pH de 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 solución amortiguadora de pH de 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 solución amortiguadora de pH al fosfato en columnas de centrifugación con resina de intercambio catiónico a base de ácido propilsulfónico y sílice

Se marcó un conjugado quelante de trastuzumab preparado como se describió anteriormente (W02011/098611A) 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 el radio-223 aparecido 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 solución salina amortiguadora de pH al fosfato pH 7,4 (Biochrome PBS Dulbecco, Cat no L1825). La muestra se agregó a una columna con 15 mg de resina de intercambio catiónico a 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 luego de la purificación en columna 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

10 EJEMPLO 3

Eliminación de radio-223 en solución amortiguadora de pH al citrato y fosfato en columna de centrifugación con resina de intercambio catiónico a base de sílice y ácido propilsulfónico

15 Se agregaron 160 kBq de radio-223 en 300 µl de solución amortiguadora de pH al citrato 50 mM a pH 5,5 con cloruro de sodio al 0,9 % o solución salina amortiguadora de pH al fosfato a pH 7,4 (Biochrome PBS Dulbecco, Cat no L1825) a una columna con 60 mg de resina de intercambio catiónico a base de sílice y ácido propilsulfónico. Luego, las columnas se centrifugaron (10 000 rcf, 20 1 min) y se recolectó el eluato. La distribución de ra-

dio-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 la solución amortiguadora de pH al citrato y 99,6 % para la solución amortiguadora de pH al fosfato, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3 Retención de radio-223 luego de la purificación en columna 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

Ejemplo 4 - Otra comparación de materiales ligantes selectivos

Se seleccionaron cuentas de gel de estroncio y alginato de calcio, liposomas de DSPG, hidroxapatita cerámica, Zeolita UOP de tipo 4A, y dos resinas de intercambio catiónico (AG50WX8 y FUENTE 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 ger-

manio luego 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

- 5 Todos los materiales, en cierta medida, eliminaron el radio-223 y sus hijos por absorción por difusión pasiva en rangos 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 ra-
- 10 dio-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
- 15 que se probaron excepto por las cuentas de gel de alginato (véase la tabla 4).

Muestras	Absorción promedio de radio-223 por difusión pasiva (%)	Desviación estándar de la absorción de radio-223 por difusión pasiva	Promedio de la absorción de radio-223 por gravedad (%)	Desviación estándar de la absorción de radio-223 por gravedad
----------	---	--	--	---

		va(%)		dad (%)
Liposomas	95,4	2,5	-	-
Resina de intercambio catiónico SOURCE 30S	78,7	15,8	99,5	0,1
Hidroxiapatita cerámica	77,8	20,1	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 tipo 4A UOP	49,7	7,4	-	-
Cuentas de gel de alginato de calcio	33,1	1,7	-	-
Resinas de intercambio catiónico AG50WX8	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, hidroxapatita cerámica, Zeolita UOP tipo 4A, y dos resinas de intercambio catiónico (AG50WX8 y FUENTE 30 S) y se descubrió que todos los materiales eliminaban el radio-223 y sus hijos.

Los liposomas de DSPG fueron superiores cuando se probó la absorción por difusión pasiva mientras que los otros materiales fueron menos que óptimos cuando se utilizaron como suspensiones y para la absorción por difusión pasiva. Sin embargo, las resinas de intercambio catiónico y la hidroxapatita cerámica fueron excelentes cuando se utilizaron en columnas por gravedad.

Ejemplo 5 - Reducción de la radiólisis

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 hidroxapatita cerámica, que fue uno de los materiales que se mostró que se unían eficientemente a los radionúclidos de la solución. La radiólisis y formación de radicales libres en la fase acuosa puede degradar el complejo con el radionúclido y por lo tanto es deseable minimizar la generación y la cantidad de H_2O_2 presente. Luego 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.

Método

5 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 donde se mide la absorbancia de una
10 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-etilbenzotiazolina-6-sulfónico)) por disolución en agua libre de metal. La enzima peroxidasa transforma al sustrato para peroxidasa de incoloro a un color verde con
15 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 % (peso en peso) en agua libre de metal ($n=3$). La linealidad de la curva de estándar fue $R^2=0,9995$.

25 Las muestras consistieron en 100 mg/ml de hidroxiapati-

ta cerámica en 250 µl 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/µl (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 µl del sobrenadante. Las muestras, los controles y los estándares se prepararon además para el análisis de H_2O_2 mezclando 900 µl de cloruro de sodio a 9 mg/ml con 50 µl de solución de sustrato para peroxidasa, 25 µl de solución de peroxidasa de rábano picante y 25 µl 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
5 ta 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
10 UV-vis a 730 nm, en los puntos de tiempo de 0, 3, 7, 10 y 14 días.

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
15 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
20 H_2O_2 fuera del error estadístico del método (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
25 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.

Reivindicaciones

1)Un método para generar una solución purificada de por lo menos un radionúclido emisor alfa, donde dicho método comprende poner en contacto una solución
5 que comprende dicho al menos un complejo de radionúclido emisor alfa y por lo menos un núclido hijo que tiene por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un núclido hijo y subsiguientemente separar dicha solución de por lo menos un complejo de radionúclido
10 emisor alfa de dicho por lo menos un ligante selectivo.

2)Un método para reducir la radiólisis de por lo menos un componente orgánico en una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa, por lo menos un radionúclido hijo y por lo
15 menos un componente orgánico, donde dicho método comprende poner en contacto dicha a solución con por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un núclido hijo.

3)Un método para la eliminación de por lo menos
20 un radionúclido hijo de una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa, donde dicho método comprende poner en contacto dicha a solución con por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un núclido hijo.

25 4)Un método según la reivindicación 2 o la rei-

vindicación 3 donde dicha solución es un preparado farmacéutico.

5)Un método según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 que además comprende separar dicha solución de dicho ligante selectivo.

6)Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho radionúclido emisor alfa se encuentra formando un complejo con un ligando, donde dicho ligando está conjugado con una unidad de unión específica (por ejemplo un anticuerpo).

7)Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho ligante selectivo está en la forma de un soporte sólido o un soporte en forma de gel, o está unido a un soporte de dicho tipo.

8)Un método según la reivindicación 7 donde dicho soporte sólido o en forma de gel está en la forma de (o está 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, cerámicos y estructuras poliméricas.

9)Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho ligante selectivo comprende por lo menos uno que se selecciona entre: resinas de intercambio catiónico, resinas de exclusión por

tamaño, zeolitas, tamices moleculares, hidroxapatita, alginatos, liposomas, fosfonatos, polifosfonatos, fosfolípidos, glicolípidos, lipoproteínas, oligosacáridos, ferritina, transferrina, ácido fítico y agentes coprecipitantes.

10) Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicha solución se pone en contacto con dicho ligante selectivo por medio del flujo de dicha solución a través de dicho ligante selectivo o más allá del mismo o a través de un soporte sobre el cual está inmovilizado dicho ligante selectivo o más allá del mismo.

11) Un método según la reivindicación 10 donde dicho contacto se realiza por medio de una filtración en la cual dicha solución fluye a través de dicho ligante selectivo o más allá del mismo o a través de un soporte sobre el cual está inmovilizado dicho ligante selectivo o más allá del mismo.

12) Un método según la reivindicación 11 donde dicha filtración comprende además hacer fluir a dicha solución a través de una membrana de filtración estéril.

13) Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho contacto tiene lugar durante un período de menor de 30 minutos, por

ejemplo menor de 10 minutos, por ejemplo menor de 5 minutos o menor de 1 minuto (por ejemplo no mayor de 30 segundos).

14) Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde dicha solución se pone en contacto con dicho ligante selectivo por medio del agregado de dicho ligante selectivo y dicha solución a un recipiente (por ejemplo un recipiente sellado o parcialmente sellado).

15) Un método según la reivindicación 14 donde dicho contacto tiene lugar durante 30 minutos o más tiempo, (por ejemplo 1 hora o más tiempo, por ejemplo 1 día o más tiempo).

16) Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho radioisótopo emisor alfa comprende por lo menos un isótopo de torio emisor alfa, por ejemplo ^{227}Th .

17) Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho por lo menos un núclido hijo comprende por lo menos un isótopo de radio, por ejemplo ^{223}Ra .

18) Un conjunto de elementos para la formación de un preparado farmacéutico de por lo menos un complejo de radioisótopo emisor alfa, donde dicho conjunto de elementos comprende:

i) una solución de dicho por lo menos un radioisótopo emisor alfa y por lo menos un isótopo hijo;

ii) por lo menos un ligando;

ii) una unidad de unión específica,

5 iii) por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un isótopo hijo.

donde dicho radioisótopo emisor alfa es complejo-
jado por dicho ligando que está conjugado o se puede
conjugarse a dicha unidad de unión específica o puede ser
10 complejado por dicho ligando.

19) Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 18 donde dicha solución de dicho por lo menos un radioisótopo emisor alfa y por lo menos un isótopo hijo está presente en un primer recipiente (por ejemplo una ampolla, jeringa etc.) y dicho ligando conjugado con dicha unidad de unión específica está presente en un segundo recipiente.

20) Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 18 o la reivindicación 19 donde dicho ligante selectivo está presente en la forma de por lo menos un filtro, por ejemplo un filtro de jeringa, a través del cual se puede hacer pasar dicha solución de radioisótopo emisor alfa luego de la complejación con dicho ligando y opcionalmente luego de la
25 conjugación con dicha unidad de unión específica.

21) Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 18 o la reivindicación 19 donde dicho ligante selectivo está presente en la forma de por lo menos un soporte sólido o en forma de gel o
5 está unido a dicho soporte.

22) Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 21 donde dicho ligante selectivo está presente en dicho primer recipiente.

23) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22 donde dicho ligante
10 selectivo se dispone de manera que el proceso de administración de dicha solución lo separa de dicha solución.

24) Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 23 donde 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,
15 cristales y estructuras poliméricas.

25) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 24 donde dicho ligante selectivo comprende por lo menos uno que se selecciona entre: resinas de intercambio catiónico, resinas de exclusión por tamaño, zeolitas, tamices moleculares,
25

hidroxiapatita, alginatos, liposomas, fosfonatos, polifosfonatos, fosfolípidos, glicolípidos, lipoproteínas, oligosacáridos, ferritina, transferrina, ácido fítico y agentes coprecipitantes.

5 26) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 25 donde dicho radioisótopo emisor alfa es por lo menos un radioisótopo de torio tal como ^{227}Th .

10 27) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26 donde dichos isótopos hijos son por lo menos un isótopo de radio, por ejemplo ^{223}Ra .

15 28) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 27 que adicionalmente comprende un filtro y/o un dispositivo de administración.

 29) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 28 que comprende un filtro de tamaño de poro no mayor de $0,22\ \mu\text{m}$

20 30) Un dispositivo de administración que comprende una solución de por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa y por lo menos un núclido hijo, donde dicho dispositivo comprende además un filtro que contiene por lo menos un ligante selectivo para
25 dicho núclido hijo.

31) Un dispositivo según se reivindica en la reivindicación 30 en la forma de una jeringa descartable y un filtro de jeringa.

32) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 29 que comprende un dispositivo de administración que comprende una solución de por lo menos un radionúclido emisor alfa complejo y por lo menos un núclido hijo, donde dicho conjunto de elementos además comprende un ligante selectivo para dicho núclido hijo en la forma de un filtro.

33) Un método para formar una solución inyectable de un complejo con el alfa-radionúclido comprende los pasos de:

15 a) combinar una primera solución que comprende una sal disuelta de un radionúclido emisor alfa y por lo menos un núclido hijo con una segunda solución que comprende por lo menos un ligando conjugado con por lo menos una unidad directora;

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

radioisótopo emisor alfa,

5 c) poner en contacto dicha solución de por lo menos un complejo de radioisótopo emisor alfa que tiene por lo menos un ligante selectivo para por lo menos uno de dichos núclidos hijos.

d) separar dicha solución de por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa de dicho por lo menos un ligante selectivo.

10 34) Un método para formar una solución inyectable según se reivindica en la reivindicación 33 donde los pasos c) y d) comprenden un método para generar una solución purificada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GODDARD, Christopher
Dehns
St Bride's House
10 Salisbury Square
London EC4Y 8JD
ROYAUME-UNI

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 26 November 2015 (26.11.2015)	
Applicant's or agent's file reference 95.117131/01	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2014/061743	International filing date (<i>day/month/year</i>) 05 June 2014 (05.06.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
Name and Address ALGETA ASA Kjelsåsveien 172A N-0884 Oslo Norway		State of Nationality NO
		State of Residence NO
		Telephone No.
		Facsimile No.
		E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☒ the name	☐ the address	☐ the nationality
		☐ the residence	
Name and Address BAYER AS Kjelsåsveien 172A N-0884 Oslo Norway		State of Nationality	State of Residence
		NO	NO
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
--

4. A copy of this notification has been sent to:		☐	the International Preliminary Examining Authority
☒	the receiving Office	☒	the designated Offices concerned
☐	the International Searching Authority	☐	the elected Offices concerned
☐	the Authority(ies) specified for supplementary search	☐	other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 75	Authorized officer Monnier Sandrine e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
--	--

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GODDARD, Christopher
Dehns
St Bride's House
10 Salisbury Square
London EC4Y 8JD
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 27 November 2015 (27.11.2015)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 95.117131/01	
International application No. PCT/EP2014/061743	International filing date (day/month/year) 05 June 2014 (05.06.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address FRENNVIK, Janne Olsen ALGETA ASA Kjelsåsveien 172A N-0884 Oslo Norway	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address FRENNVIK, Janne Olsen BAYER AS Kjelsåsveien 172A N-0884 Oslo Norway	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Monnier Sandrine e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GODDARD, Christopher
Dehns
St Bride's House
10 Salisbury Square
London EC4Y 8JD
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 27 November 2015 (27.11.2015)	
Applicant's or agent's file reference 95.117131/01	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2014/061743	International filing date (day/month/year) 05 June 2014 (05.06.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address RYAN, Olav B ALGETA ASA Kjelsåsveien 172A N-0884 Oslo Norway	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address RYAN, Olav B BAYER AS Kjelsåsveien 172A N-0884 Oslo Norway	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Monnier Sandrine e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GODDARD, Christopher
Dehns
St Bride's House
10 Salisbury Square
London EC4Y 8JD
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 27 November 2015 (27.11.2015)	
Applicant's or agent's file reference 95.117131/01	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2014/061743	International filing date (day/month/year) 05 June 2014 (05.06.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address CUTHBERTSON, Alan ALGETA ASA Kjelsåsveien 172A N-0884 Oslo Norway	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address CUTHBERTSON, Alan BAYER AS Kjelsåsveien 172A N-0884 Oslo Norway	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Monnier Sandrine e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

PREPARADO FARMACÉUTICO

Antecedentes

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 utilizar en las terapias con endo-radionúclidos, a dichos preparados y un métodos para su preparación, tratamiento y almacenamiento seguro.

El principio básico de la terapia con endo-radionúclidos es la destrucción selectiva de tipos de células no deseables, por ejemplo para una terapia para 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.

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 utilizarlos 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 las 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.

La energía de las partículas que emiten radiación alfa es alta en comparación con la de las partículas beta, los rayos gamma y los rayos X, que típicamente es de 5-8 MeV, o entre 5 y 10 veces mayor que la de las partículas de beta de la radiación 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 excepcionalmente

alta transferencia lineal de energía (LET, por las iniciales en inglés de *Linear Energy Transfer*) 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 que es necesaria para evitar efectos secundarios inaceptables debido a la irradiación de tejidos saludables.

Por lo tanto, aunque es muy potente, 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 realizar de manera análoga a la que se ha mostrado cuando se administra el radionúclido emisor de partículas beta itrio-90 (^{90}Y) usando un anticuerpo monoclonal conjugado con las moléculas quelantes DTPA como vehículo, es decir el radiofarmacéutico que se utiliza clínicamente Zevalin® (Goldsmith, S.J, Semin. Nucl. Med. 40: 122-35. *Radioimmunotherapy of lymphoma*: Bexxar y 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 proteináceos, incluyendo fragmentos de anticuerpos (Adams y colab., *A single*

treatment of yttrium-90-labeled CHX-A"-C6.5 diabody in-
 hibits the growth of established human tumor xenografts
 in immunodeficient mice. Cancer Res. 64: 6200-8, 2004),
 dominios de anticuerpos (Tijink y colab., *Improved tu-
 5 mor 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 colab., *High-affinity
 recognition of lanthanide(III) chelate complexes by a
 10 reprogrammed human lipocalin 2*. J. Am. Chem. Soc. 131:
 3565-76, 2009), moléculas Affibody® (Tolmachev y co-
 lab., *Radionuclide therapy of HER2-positive microxeno-
 grafts using a ¹⁷⁷Lu-labeled HER2-specific Affibody
 molecule*. Cancer Res. 15:2772-83, 2007) y péptidos
 15 (Miederer y colab., *Preclinical evaluation of the al-
 pha-particle generator nuclide ²²⁵Ac for somatostatin
 receptor radiotherapy of neuroendocrine tumors*. Clin.
 Cancer Res. 14:3555-61, 2008).

La descomposición o "desintegración" de muchos emisores
 20 alfa farmacéuticamente relevantes da como resultado la
 formación de núclidos "hijos" que también pueden decaer
 con liberación de emisión alfa. La desintegración de
 núclidos hijos puede dar como resultado la formación de
 una tercera especie de núclidos, que también pueden ser
 25 emisores alfa, llevando a una cadena continua de desin-

tegración radioactiva, una "cadena de desintegración". Por lo tanto, un preparado farmacéutico de un emisor alfa farmacéuticamente relevante frecuentemente también contendrá 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 luego de la preparación como de las vidas medias de los diferentes radionúclidos en la cadena de desintegración.

Como resultado de la muy alta energía de una partícula alfa, combinada con su significativa masa, se confiere 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 formado a salir de un complejo quelado donde estuviese situado el núclido padre al suceder la descomposición. Esto es muy significativo donde 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 ex-

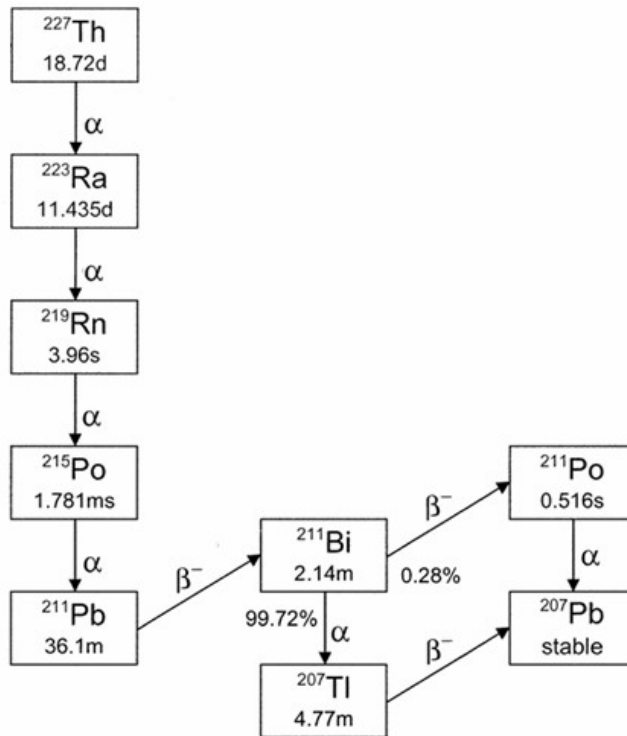
poner y debido al cambio de naturaleza química al suceder la desintegración radioactiva, puede ser que los núclidos hijos que se forman de esa manera debido a la desintegración radioactiva del radionúclido incorporado inicialmente no se complejen con el quelante. Por lo tanto, al contrario del núclido 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 alfa típicamente llevará a la acumulación por creación 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 a 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, complejación 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 significa-

tivo de los métodos anteriores ha sido la administración de una composición reproducible de un alfa-radionúclido dirigido hacia un objetivo, que no contenga cantidades variables de alfa-radionúclido que no esté dirigido hacia el objetivo (por ejemplo núclidos hijos libres) con relación a la cantidad dirigida. Además, es deseable reducir la exposición de componentes orgánicos por ejemplo unidades 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 composición de la dosis inyectada sea aceptablemente segura.

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



Cadena de desintegración del torio-227

5

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 para dar radón-219, para originar polonio-215, que origina plomo-211. Cada uno de dichos pasos 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 ra-

10

radioactividad de una solución recién preparada, por ejemplo, de torio-227 quelado se incrementará durante el transcurso de los primeros 19 días, y luego comenzará a decrecer. Claramente la cantidad de torio-227 disponible para dirigir 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 complejoado a las biomoléculas de 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, por ejemplo en el momento de la formulación y complejación que lleva a obtener el producto fármaco.

Por lo tanto, existe una considerable necesidad continua de disponer 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 que se crean en la cadena de desintegración radioactiva. Además, existe la necesidad de métodos 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 obtener 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, métodos y procedimientos para la eliminación de núclidos hijos catiónicos de un preparado radiofarmacéutico que contiene un radionúclido padre, que puede estar en solución o quelado de manera estable con una entidad que comprende un ligando y una unidad directora, es decir que el radionúclido padre se compleja o se puede complejar con un ligando que en sí se conjuga a una unidad directora (por ejemplo un anticuerpo). En particular, los inventores de la presente han establecido sorpren-

dentemente que radionúclidos hijos se pueden capturar de manera segura y confiable en diversos ligantes selectivos, ya sea de manera continua durante el almacenamiento del radioisótopo y/o poco antes de la administración del radioisótopo en la forma de un radiofarmacéutico. Los radionúclidos capturados por los ligantes selectivos son en particular radionúclidos que emiten partículas alfa o generadores de radionúclidos que emiten partículas alfa que se forman típicamente durante la desintegración del radionúclido emisor alfa padre y/o por desintegración adicional de los núclidos hijos que se obtienen como resultado. Una cadena de desintegración típica para el ^{227}Th aquí se describe 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 provee una composición que permite la eliminación de núclidos hijos radioactivos durante el almacenamiento y/o inmediatamente antes de la administración (por ejemplo por inyección) donde se eliminan los productos que aparecen por desin-

tegración radioactiva. Esto permite obtener una mínima co-administración de núclidos hijos y por lo tanto minimizar la dosis de radiación y el daño debido a la radiación que reciben los tejidos normales y no objetivo.

5 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 radionúclido padre y de los núclidos hijos que se forman *in vivo*. Es importante que esto permite obtener una situación
10 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
15 los efectos adversos pueden estar relacionados directamente con la concentración medida del núclido primario y se vuelven independientes del tiempo de almacenamiento del preparado farmacéutico. En situaciones donde la
20 concentración del radionúclido emisor alfa primario 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 radiofarmacéutica. De hecho, si el produc-
25

to fármaco es puro con respecto al núclido padre, la dosis relevante del preparado farmacéutico solo dependerá del tiempo luego 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 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 alfa dirigidos hacia un objetivo es un aspecto importante de la invención.

En una forma de realización adicional, la invención se refiere al suministro de un conjunto de elementos para hacer preparados farmacéuticos. Los conjuntos de elementos típicamente 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). Sería una considerable ventaja si la purificación del radionúclido emisor alfa que se desea se pudiese obtener en el momento de aprontar el preparado farmacéutico para su administración. Una ven-

taja adicional sería que dicha purificación se pueda llevar a cabo sin demasiados problemas y sin manejo complejo, porque deseablemente se minimiza todo el manejo de materiales radioactivos.

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

Los inventores de la presente han establecido que ciertos materiales ligantes selectivos, en particular en la
15 forma de un sólido o gel o inmovilizados sobre el mismo, retendrán, en gran medida, núclidos hijos catiónicos luego de la desintegración del núclido padre. La selectividad de dichos materiales permite la retención de los hijos pero permite que el radioisótopo padre
20 complejoado (por ejemplo un isótopo de torio tal como ^{227}Th , complejoado por un ligando opcionalmente unido a una biomolécula) pase sin impedimentos a través del filtro o que quede en solución mientras que los hijos quedan retenidos. Esto provee una considerable ventaja
25 en el preparado y una administración de radiofarmacéu-

5 ticos de alta calidad que se pueden preparar directamente antes de la administración o poco tiempo después de la misma pero que se administran con un nivel relativamente bajo de contaminación debido a los radionúclidos hijos sin complejar.

Síntesis de la invención

En un primer aspecto, la invención provee por lo tanto un proceso farmacéutico capaz de producir un radionúclido emisor alfa complejoado -(opcionalmente en la forma de una biomolécula conjugada). Preferiblemente dicho
10 proceso comprende, como componente clave un ligante selectivo (por ejemplo un filtro de resina en fase sólida) capaz de absorber, unirse o complejar selectivamente o eliminar selectivamente de otra manera de la solución a los núclidos hijos sin complejar que se forman
15 durante la desintegración del torio-227. Los mismos pueden ser los núclidos hijos directos o aquellos que se encuentran más abajo en la cadena de desintegración radioactiva. En particular, ^{223}Ra y sus productos de
20 desintegración conocidos (que incluyen ^{219}Rn , ^{215}At , ^{215}Po , ^{211}Po , ^{211}Bi , ^{211}Pb , ^{207}Pb y ^{207}Tl) son isótopos hijos típicos que se eliminarán deseablemente, así como cualquiera de los que se muestran en la cadena de desintegración del torio que se indican aquí.

25 Un aspecto clave de la presente invención es así

un método para generar una solución purificada de por lo menos un radionúclido emisor alfa complejoado, donde dicho método comprende poner en contacto una solución que comprende a dicho por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa y por lo menos un núclido hijo que tiene por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un núclido hijo y subsiguientemente separar dicha solución de por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa de dicho por lo menos un ligante selectivo.

En todos los aspectos de la presente invención, los núclidos hijos generalmente se encuentran sin complejar. Esto puede ser el resultado del retroceso cinético generado al ocurrir la desintegración alfa y/o como resultado de unas propiedades de complejación diferentes entre el núclido padre y los hijos. Todos los radionúclidos que se utilizan en la presente invención son típicamente radionúclidos de "metales pesados" que tienen, por ejemplo, una masa atómica mayor de 150 amu (por ejemplo entre 210 y 230). Los radionúclidos de metales pesados emisores alfa típicos incluyen ^{211}At , ^{212}Bi , ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{225}Ac y ^{227}Th . Los radionúclidos emisores alfa (padres) preferidos incluyen radionúclidos emisores alfa de torio por ejemplo el ^{227}Th , que es el más preferido.

Los inventores han establecido sorprendentemente que los materiales ligantes selectivos apropiados (como se describe aquí, por ejemplo materiales resinosos en fase sólida) son muy eficaces para absorber los iones hijos sin complejar no deseados con preferencia por el torio complejoado opcionalmente conjugado una unidades directoras (por ejemplo biomoléculas). Por lo tanto, en un segundo aspecto la presente invención provee un método para generar una solución inyectable que comprende por lo menos un radionúclido emisor alfa complejoado sustancialmente libre de núclidos hijos, donde dicho método comprende poner en contacto una muestra con un ligante selectivo apropiado, Preferiblemente este contacto se realizará por medio de un simple paso de purificación/ filtración para dar preparados farmacéuticos radioquímicamente altamente puros que comprenden altos niveles del complejo del emisor alfa que se desea (por ejemplo torio) (opcionalmente conjugado con una unidad directa). Típicamente la separación del complejo marcado con torio (y opcionalmente conjugado) será seguido inmediatamente por una filtración estéril. Esto es particularmente apropiado como paso final antes de la administración.

De esta manera, la presente invención provee un método para la eliminación de por lo menos un radionúclido

hijo de una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa, donde dicho método comprende poner en contacto dicha solución con por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un
5 núclido hijo.

En la presente invención, el radionúclido emisor alfa que se desea para su administración (el radionúclido "padre") será tal como se los describe aquí y estará "complejado" o "en forma de un complejo". Dichos térmi-
10 nos tienen su significado común porque el radionúclido emisor alfa estará en la forma de un complejo de coordinación que comprende un catión del radionúclido de metal pesado y por lo menos un ligando unido al mismo. Los ligandos apropiados, incluyendo a aquellos que se
15 han descrito aquí, son bien conocidos en el arte.

Como los preparados farmacéuticos se pueden generar a partir de las soluciones de la presente invención, la invención provee dichos preparados farmacéuticos. Los mismos comprenderán una solución del radionúclido emi-
20 sor alfa y estarán sustancialmente libres de núclidos hijos según se indica aquí. En un preparado farmacéutico de la invención, el radionúclido emisor alfa estará complejado con por lo menos un ligando y el ligando estará conjugado con una unidad de directora (unión específica) tal como se la describe aquí. Las soluciones de
25

la invención se pueden proveer directamente en un dispositivo de administración (por ejemplo una jeringa, un cartucho o un cilindro de jeringa) listo para la administración, con la invención que permite la purificación de la solución para obtener un preparado farmacéutico en el momento de la administración y aún mediante el mismo acto de la administración (por ejemplo realizando la administración a través de un ligante específico apropiado en la forma de un filtro de jeringa). De esa manera, los dispositivos de la invención pueden ser dispositivos de administración por ejemplo jeringas. Así, en otro aspecto la invención provee un dispositivo de administración que comprende una solución tal como se describe aquí. Un 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 provee un dispositivo de administración que comprende una solución de por lo menos un radionúclido emisor alfa complejoado y por lo menos un núclido hijo, donde dicho dispositivo comprende además un filtro que contiene por lo menos un ligante selectivo para dicho núclido hijo. Otros dispositivos de la invención que también comprenderán una solución

de radionúclido emisor alfa, un ligando, una unidad directora y un ligante selectivo, tendrán la forma de cartuchos, cassettes, rotores, ampolletas, ampollas, etc., (preferiblemente descartables) que se pueden utilizar en los métodos de la invención, por pasos manuales y/o por procedimientos automatizados en un aparato automatizado.

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 provee un conjunto de elementos para la formación de un preparado farmacéutico de por lo menos un radioisótopo emisor alfa, donde dicho conjunto de elementos comprende:

- i) una solución de dicho por lo menos un radioisótopo emisor alfa y por lo menos un isótopo hijo;
- ii) por lo menos un ligando;
- iii) una unidad de unión específica,
- iii) por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un isótopo hijo.

Donde dicho radioisótopo emisor alfa es complejoado por dicho ligando que está conjugado o se puede conjugar a dicha unidad de unión específica o puede ser complejoado por dicho ligando.

En una forma de realización, el radionúclido emisor al-

fa estará complejoado por el ligando pero puede no estar conjugado con la unidad de unión específica (directora). Como alternativa, el ligando se puede conjugar de manera estable a la unidad directora y puede estar presente en un recipiente separado del radioisótopo. Al tener las moléculas orgánicas del complejo (el ligando y/o la unidad directora) separadas del emisor alfa 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. En una forma de realización, el conjunto de elementos se puede proveer como dos ampollitas. Un conjunto de elementos con dichas características comprende una ampollita de radioisótopo (por ejemplo torio-227) y una segunda ampollita que contiene una solución de pH amortiguado de biomoléculas conjugadas apropiadamente con un ligando (quelado) que compleja el torio-227. Inmediatamente antes de la preparación del producto fármaco la ampollita con torio-227 se mezcla con la solución de biomoléculas conjugadas.

La captura de radionúclidos libres (sin complejar), en particular de radionúclidos hijos libres, de una solución que contiene por lo menos un radioisótopo emisor alfa complejoado (por ejemplo un radioisótopo padre) y por lo menos un componente orgánico (por ejemplo 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 radionúclidos libres (por ejemplo hijos).

5 Correspondientemente, en un aspecto adicional la invención también provee un método para reducir la radiólisis de por lo menos un componente orgánico en una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa, por lo menos un radionúclido hijo y

10 por lo menos un componente orgánico (por ejemplo un agente complejante y/o agente director), donde dicho método comprende poner en contacto dicha solución con por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un núclido hijo. Este método se puede ilustrar por

15 la reducción de la concentración de H_2O_2 en la solución.

En todos los aspectos apropiados de la presente invención, los radionúclidos "hijos" (o como sinónimo, los radioisótopos) típicamente estarán "libres" en solución.

20 Esto indica que el radionúclido está en la forma de un ion disuelto y no está (o no en una medida significativa) complejoado con los ligandos de la solución ni está unido a estos. Los radionúclidos hijos obviamente pueden estar unidos al ligante específico pero generalmente

25 este no estará en solución (como se describe

aquí). Según se usa aquí, el término radionúclidos “hijos” tiene su significado normal en el arte, en el sentido en que dichos núclidos se generan directa o indirectamente por la desintegración de otro radioisótopo. En el presente caso, por lo menos un radionúclido “hijo” presente en las soluciones a las que se hace referencia aquí 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 generación o subsiguientes) del radionúclido presente en el complejo de radionúclido emisor alfa. Es preferible que por lo menos los productos de desintegración de la primera generación del radionúclido comprendido en el complejo de radionúclido emisor alfa estén presentes en dichas soluciones y que estén unidos al ligante selectivo.

Descripción detallada

Como se describió anteriormente La cantidad de radionúclidos hijos que creados que están presentes en la ampolla con torio en el momento de complejación es dependiente del tiempo de almacenamiento y transporte. Sin embargo, los núclidos hijos no afectan la complejación del radionúclido emisor alfa (torio-227) con las biomoléculas conjugadas ya que el quelato se selecciona de manera tal que el radionúclido que se desea (por

ejemplo torio) tenga una afinidad significativamente mayor por el quelado que los hijos. En un segundo proceso por lotes, los núclidos hijos 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.

Este proceso de separación del material emisor alfa del ligando orgánico y/o la unidad directora tiene la ventaja adicional de reducir la velocidad de la radiólisis (por ejemplo de las biomoléculas de vehículo y/o en la unidad quelante) del radiofarmacéutico y se puede aplicar a todos los aspectos de la invención. 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 (de los componentes ligando y/o unidad directora). Esto es beneficioso en términos de la conservación de los requerimientos de la vida de estante.

Las soluciones inyectables que se hacen o pueden hacer empleando los métodos 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 métodos de la invención conforman aspectos adicionales de la presente invención.

Según se usa aquí, 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 el agregado de por lo menos un componente adicional antes de la administración y/o puede requerir pasos de preparación final por ejemplo una filtración estéril. Un componente adicional puede ser por ejemplo una solución amortiguadora de pH 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 complejar como resultado de la cadena de desintegración radioactiva del complejo con el radionúclido que se desea que preferiblemente será eliminado en un grado significativo por un método de acuerdo con la presente invención antes de la administración. Un método con dichas características puede incluir la eliminación por lotes (por ejemplo por unión selectiva, quelación, complejación o

absorción) de dichos radionúclidos hijos sin complejar durante una parte significativa del período de almacenamiento del preparado, o puede tener lugar en la etapa final, inmediatamente antes de la administración.

- 5 Al contrario de un preparado farmacéutico, una "solución inyectable" o una "formulación final" según se usa aquí indica un medicamento que está listo para su administración. Una formulación con dichas características también comprenderá un preparado de radionúclido com-
10 plejado con vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables pero adicionalmente será estéril, de tonicidad apropiada y no contendrá un nivel inaceptable de productos de desintegración radioactiva sin complejar. Dichos niveles se exponen aquí de manera
15 más detallada. Evidentemente, una solución inyectable no comprenderá ningún componente biopolimérico, aunque dicho tipo de biopolímero preferiblemente se utiliza en la preparación de dicha solución según se expone aquí. Las soluciones inyectables que se hacen o pueden hacer
20 por cualquiera de los métodos de la presente invención conforman un aspecto adicional de la invención.
- La invención provee un método o proceso simple para la purificación y preparación de una formulación final estéril de un preparado radioactivo listo para su admi-
25 nistración, usando ligantes específicos en la forma de

materiales absorbentes y/o filtros para capturar los productos de desintegración radioactiva no deseados para obtener una separación rápida de los núclidos no deseados 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 aún se puede realizar como parte del acto de administración.

Implementada como se describió, la invención provee un simple conjunto de elementos (como se describe aquí) 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 (por ejemplo una ampolla, 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 una ampolla) con una solución farmacéutica (por ejemplo un ligando conjugado con una unidad directora tal como un anticuerpo o receptor), un filtro que contiene por lo menos un ligante específico para los núclidos hijos, opcionalmente un filtro estéril y una jeringa. Los componentes del conjunto de elementos pueden estar separa-

dos o acoplados entre sí en una unidad 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 pasos durante los
5 cuales pueda ocurrir una contaminación radioquímica es una ventaja obvia de los conjuntos de elementos con componentes completa o parcialmente sellados entre sí de manera tal que el material permanezca dentro del conjunto de elementos durante la mayor cantidad posible
10 de pasos de proceso.

La invención provee el uso del procedimiento para la preparación de una formulación final para inyección, por ejemplo usando componentes que se proveen como un conjunto de elementos. El procedimiento de cualquiera
15 de los métodos y/o usos de la invención puede incluir un paso de incubación donde la solución o el preparado farmacéutico se mezcla por ejemplo por una agitación suave, para permitir una óptima complejación del torio con el conjugado de biomolécula-quelato, seguido de
20 filtración para eliminar los núclidos hijos no deseados.

Un ejemplo de procedimiento para formar una solución inyectable de un alfa-radionúclido comprende los pasos de:

25 a) Combinar una primera solución que comprende una

sal disuelta de un radionúclido emisor alfa y por lo menos un núclido hijo con una segunda solución que comprende por lo menos un ligando conjugado con por lo menos una unidad directora;

- 5 b) Incubar las soluciones combinadas a una temperatura apropiada (por ejemplo a entre 0°C y 50°C, preferiblemente entre 20°C y 40°C) durante un período, para permitir la formación del complejo entre dicho ligando y dicho radioisótopo por lo cual se forma una solución
- 10 de por lo menos un radioisótopo emisor alfa complejoado,
- c) Poner en contacto dicha solución de por lo menos un radioisótopo emisor alfa complejoado que tiene por lo menos un ligante selectivo para por lo menos uno de dichos núclidos hijos.
- 15 d) separar dicha solución de por lo menos un radionúclido emisor alfa complejoado de dicho por lo menos un ligante selectivo.

En el método de formación de una solución inyectable, los pasos c) y d) constituyen un método de purificación

20 que puede ser acorde con cualquiera de las formas de realización apropiadas de la invención tal como se las describe aquí. En esta forma de realización, los núclidos, ligantes, ligandos y todos los aspectos apropiados serán según se indican aquí.

25 Los preparados farmacéuticos de la invención, junto con

las soluciones purificadas que se generaron empleando los métodos de la invención y las soluciones inyectables que se formaron empleando los métodos de la invención deseablemente tendrán una baja concentración de iones metálicos hijos sin complejar. Típicamente, por ejemplo, la concentración de núclidos hijos en la solución preferiblemente debería contribuir no más de en un 10% al conteo total de desintegración radioactiva por unidad de tiempo (de la solución), donde el resto se genera por desintegración del alfa radionúclido complejoado (por ejemplo torio). Esto preferiblemente no será más del 5% del conteo total y más preferiblemente no más del 3%.

Preferiblemente los conjugados de alfa radionúclido de la presente invención contienen torio-227 donde el proceso es más eficaz para eliminar preferiblemente al ^{223}Ra . También se pueden eliminar otros isótopos hijos según se indica aquí. 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 radionúclido se compleja o se puede complejar por medio de una entidad complejante/quelante apropiada (generalmente a la que se hace referencia aquí como un ligando). Se conocen muchos ligandos apropiados para los diversos ra-

dionúclidos apropiados que emiten partículas alfa, por ejemplo aquellos a base de DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) y otros quelantes macrocíclicos, por ejemplo aquellos que contienen el grupo quelante ácido hidroxifáltico o ácido hidroxisoftáltico, así como diferentes variantes de DTPA (ácido dietilentriamina pentaacético), o quelantes octadentados que contienen hidroxipiridinona. Algunos ejemplos preferidos son quelantes que comprenden una unidad hidroxipiridinona, por ejemplo una unidad 1,2-hidroxipiridinona y/o una unidad 3,2-hidroxipiridinona. Los mismos son muy apropiados para utilizar en combinación con el ^{227}Th . En una forma de realización de la invención, el complejo de radionúclido emisor 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 preferiblemente está conjugado o se puede conjugar con por lo menos una unidad directora (que aquí también se describe como una unidad de unión específica). Muchas unidades con dichas características son bien conocidas en el arte y se puede utilizar cualquier unidad directora apropiada, individualmente o

combinadas. Las unidades directoras apropiadas incluyen poli- y oligo-péptidos, proteínas, fragmentos de ADN y ARN, aptámeros, etc. Las unidades preferibles incluyen ligantes que son péptidos y proteínas, por ejemplo avi-

5 dina, estreptavidina, un anticuerpo policlonal o monoclonal (incluyendo a los anticuerpos del tipo IgG e IgM), o una mezcla de proteínas o fragmentos o construcciones de proteínas. Son particularmente preferidos los anticuerpos, construcciones de anticuerpos, frag-

10 mentos de anticuerpos (por ejemplo fragmentos de Fab, anticuerpos de dominio único, fragmentos de dominio variable de cadena única (scFv) etc.), construcciones que contienen fragmentos de anticuerpos o una mezcla de los mismos.

15 Son particularmente preferidos los anticuerpos, construcciones de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos (por ejemplo fragmentos de Fab o cualquier fragmento que comprenda por lo menos una región de unión a un antígeno), construcciones de fragmentos (por ejemplo an-

20 ticuerpos de cadena única) o una mezcla de los mismos. Los fragmentos particularmente apropiados incluyen Fab, F(ab')₂, Fab' y/o scFv. Las construcciones de anticuerpos pueden ser de cualquier anticuerpo o fragmento de los que se indican aquí.

25 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 típicamente incluirán por lo menos uno estabilizante. Los secuestrantes de radicales por ejemplo ascorbato, p-ABA y/o citrato son muy apropiados. La seroalbúmina, por ejemplo BSA, es también un aditivo apropiado, en particular para la protección de componentes que son proteínas y/o péptidos por ejemplo anticuerpos y/o sus fragmentos.

En los métodos y usos de la presente invención, el contacto entre la solución que forma parte del preparado farmacéutico y el agente de unión selectiva (por ejemplo un filtro de resina en fase sólida) puede tener lugar durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo de por lo menos 30 minutos, por ejemplo por lo menos uno 1 hora o por lo menos 1 día). En esta forma de realización, el ligante selectivo puede estar presente en la solución de radionúclido emisor alfa durante el almacenamiento. Sin embargo, en una forma de realización alternativa, dicho contacto ocurrirá rápidamente (por ejemplo 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 forma de realización con dichas características, el ligante selectivo típicamente estará en la forma de un material sólido o

unido al mismo (según se describe aquí) 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 preferiblemente será impulsado por presión positiva, por ejemplo por aplicación de presión sobre el cilindro de una jeringa. En dicho tipo de caso, el contacto tiene lugar a medida que la solución es empujada a través del filtro/lecho/columna. Aunque el método más preferido es una separación rápida, como alternativa, el paso 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 forma de realización alternativa, dicho contacto/ filtración tiene lugar durante no más de 30 segundos preferiblemente 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 opcionalmente y preferiblemente en forma adicional puede comprender un filtro (por ejemplo con un tamaño de poro 0,45 μm o un tamaño de poro de aproximadamente 0,22 μm). En todos los casos se prefiere la filtración a través de

un filtro de tamaño de poro no mayor de 0,45 μm , preferiblemente no mayor de 0,22 μm . Con dichas características, el filtro puede servir para retener al ligante selectivo que se emplea en los diversos aspectos de la invención.

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

En todos los aspectos de la presente invención, el ligante selectivo es típicamente un sólido o gel, o está inmovilizado sobre un sólido o matriz de gel (por ejemplo una matriz o membrana porosa). Esto permite obtener facilidad de manejo y separación y también facilidad de

contacto del ligante selectivo con el complejo de radioisótopo emisor alfa y la subsiguiente separación. Un material "sólido" se puede tomar como uno que conservará su forma bajo una presión mecánica suave incluyendo el que provee el uso manual de una jeringa o por la presión que provee un aparato automatizado. Típicamente el ligante 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 ligantes selectivos se exponen aquí y serán conocidos por aquellos con experiencia en el arte. Los mismos incluyen óxidos de metal (por ejemplo sílice, alúmina, titanía) vidrio, metal, plásticos etc. Los ligantes 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 estructura con dichas características.

Como material de unión selectiva se seleccionará por lo

menos una sustancia con mayor afinidad por los radionúclidos hijos en solución que el complejo de radionúclido emisor alfa. Dichos materiales apropiados para usar como ligantes selectivos incluyen por lo menos uno de
5 resinas de intercambio catiónico, resinas de exclusión por tamaño, zeolitas, tamices moleculares, alginatos, liposomas, fosfonatos, polifosfonatos, fosfolípidos, glicolípidos, lipoproteínas, oligosacáridos, ferritina, transferrina, ácido fítico y agentes coprecipitantes.
10 Ligantes selectivos altamente preferidos incluye resinas de intercambio catiónico, hidroxiapatita, y zeolitas.

En una forma de realización, los ligantes selectivos de la presente invención no comprenden ningún polisacárido. En una forma de realización los ligantes selectivos
15 no comprenden nada de alginato. En una forma de realización adicional, el ligante comprende por lo menos un material inorgánico, por ejemplo por lo menos un material cerámico, consiste esencialmente en él o consiste
20 en el mismo. Las resinas inorgánicas (por ejemplo resinas de intercambio de iones inorgánicos), óxidos de metal (por ejemplo sílice, alúmina, titania, especialmente porosos por ejemplo mesoporosos), hidroxiapatita (incluyendo a las hidroxiapatitas sustituidas), tamices
25 moleculares y zeolitas provenientes de materiales li-

gantes inorgánicos altamente preferidos.

A continuación, en la tabla 1 se indican detalles de ciertos materiales apropiados para utilizar como agentes de unión selectivos. Los ejemplos que se dan en la

5 columna de la descripción son las elecciones preferidas de materiales para utilizar como ligantes selectivos en la presente invención.

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.

Material	Descripción
Resinas de exclusión por tamaño /filtración con gel	La cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) es un método 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

Material	Descripción
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(O)_2 (donde R= alquilo, arilo). Los ácidos fosfónicos son conocidos como agentes quelantes eficaces. La introducción de un grupo amina en las moléculas para obtener $\text{-NH}_2\text{-C-PO(OH)}_2$ incrementa la capacidad de unirse al metal del fosfonato.

Material	Descripción
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 componentes principales 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

Material	Descripción
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 típicamente coprecipita con un vehículo, una sustancia que tiene una estructura cristalina similar que 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

Material	Descripción
Ciclodextrinas	Oligosacáridos cíclicos
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, por ejemplo de 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

En un aspecto, el(los) ligante(s) selectivo(s) se en-

cuentran en la forma de una columna o filtro. En esta y otras formas de realización apropiadas, los medios para realizar el contacto serán el flujo de solución a través del ligante selectivo o más allá del mismo. Como alternativa, donde el ligante 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 aquí).

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, por ejemplo enfermedades hiperplásticas y neoplásticas. Por ejemplo, enfermedades cancerosas metastásicas y no metastásicas por ejemplo el cáncer pulmonar de células pequeñas y células no pequeñas, melanoma maligno, cáncer de ovarios, cáncer de mamas, cáncer de huesos, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer cervical, 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 prima-

tes, caninos, felinos o roedores.

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 aquí anteriormente. Según se usa aquí, el término "tratamiento" incluye al tratamiento reactivo y profiláctico, tratamiento causal y sintomático y también paliativo.

El uso del medicamento 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).

En un aspecto adicional la invención abarca aparatos y conjuntos de elementos tales como los que se describen aquí. Dichos conjuntos de elementos comprenderán un radioisótopo emisor alfa, un ligando, una unidad directora y un material de unión selectiva para unirse a los núclidos hijos. Típicamente, durante el uso, el radio-

núclido emisor alfa estará presente o bien como un complejo de radionúclido emisor alfa, o se formará en dicho complejo por el contacto entre una primera solución de dicho conjunto de elementos (que comprende el radionúclido emisor alfa y cualquier a de los núclidos hijos) y una segunda solución de dicho conjunto de elementos (que comprende al ligando conjugado con la unidad directora). Luego de la conjugación, el complejo de radionúclido emisor alfa se pondrá en contacto con el ligante selectivo. Dicho contacto puede ser de cualquiera de las formas que se han descrito aquí, pero preferiblemente se realizará haciendo pasar a la solución del complejo de radionúclido emisor alfa a través de una columna, lecho, filtro, membrana o tapón de material de unión selectiva.

Los conjuntos de elementos de la presente invención generalmente incluirán el material de unión selectiva en la forma de un filtro o columna. La solución de radionúclido emisor alfa estará presente en un primer recipiente pero este y todos los recipientes a los que se hace referencia aquí pueden ser una ampollita, 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 cartu-

cho o cassette multi-reactivos. El primero y el segundo recipiente (donde está presente), 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 forma de 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 métodos de la invención con mínima intervención manual para asegurar el cumplimiento con 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 complejación de un radionúclido (por ejemplo torio-227) a un conjugado de ligando/biomoléculas, eliminación de núclidos hijos por filtración con un ligante selectivo (por ejemplo una resina en fase sólida) filtración estéril y dispensación en un producto fármaco o ampolla. Por lo tanto, los diversos métodos de la invención se puede llevar a cabo por medio de un aparato automatizado por ejemplo uno que contenga un conjunto de elementos o un dispositivo tal como los que se describen aquí.

En una forma de realización relacionada, la invención provee un dispositivo de administración. Un dispositivo con dichas características puede contener una solución de complejo de radionúclido emisor alfa y núclidos hijos y comprenderá un ligante selectivo para dicho(s) núclido(s) hijo(s). Durante el uso, un dispositivo de administración con dichas características puede eliminar de manera concomitante los núclidos hijos por pasaje de la solución a través del ligante 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 radionúclido emisor alfa complejado y por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable donde la concentración de la solución de cualquiera de los iones sin complejar que aparecen como resultado de la cadena de desintegración radioactiva de dicho al menos un radionúclido emisor alfa complejado no es mayor que un 10% de la concentración de la solución de dicho al menos un radionúclido emisor alfa complejado.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un método para reducir la radiólisis de por lo menos un componente orgánico en una solución. Generalmente este estará en una solución tal como se describe aquí en cualquiera de las formas de realización y puede comprender por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa, por lo menos un radionúclido hijo y por lo menos un componente orgánico. Típicamente en esta forma de realización y en todas las demás, los hijos serán isótopos

hijos que se formaron por desintegración radioactiva de por lo menos un radionúclido emisor alfa que está como un complejo correspondiente o proviene del mismo. El material orgánico puede ser cualquier componente orgánico incluyendo a cualquier vehículo, diluyente, solución amortiguadora de pH etc. farmacéuticamente aceptable, (cualquiera de los cuales, ya sea orgánico o no, se puede incorporar a las soluciones descritas con relación a la presente invención). Más comúnmente el componente orgánico comprenderá un agente complejante y/o un agente director, que típicamente será el agente complejante de dicho complejo según se describe aquí. El agente director puede ser cualquier unidad directora apropiada (por ejemplo un anticuerpo, fragmento de anticuerpo (Fab, F(ab')₂ scFv etc.), conjugado de anticuerpo o de un fragmento etc.). El agente director típicamente estará conjugado al complejo por conjugación covalente o no covalente. Al poner en contacto una solución con dichas características con por lo menos un ligante selectivo para el por lo menos un núclido hijo (especialmente por lo menos un ligante selectivo según se describe en cualquiera de las formas de realización que se dan aquí pero más particularmente ligantes inorgánicos, por ejemplo hidroxapatita) 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 la unidad directora. Como una forma de realización de este método, la invención también provee un método para reducir la concentración de H_2O_2 en una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor 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), donde dicho método comprende poner en contacto dicha solución con por lo menos un ligante 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 de comparación con una solución de control que contiene a todos los componente correspondientes de la solución excepto por el(los) ligante(s) específico(s). De manera similar, "eliminar" se refiere a eliminar un radionúclido de la solución libre, por ejemplo

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, donde:

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

10 **EJEMPLO 1**

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

Se pesaron 100 mg de hidroxiapatita cerámica y transfirieron a las columnas. Se utilizó solución amortiguadora de pH de HEPES (5 mM, pH 8) para equilibrar la columna (3 x 1 ml). Luego se agregó a la columna 1 ml de solución amortiguadora de pH de 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 solución amortiguadora de pH de 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 solución amortiguadora de pH al fosfato en columnas de centrifugación con resina de intercambio catiónico a base de ácido propilsulfónico y sílice

Se marcó un conjugado quelante de trastuzumab preparado como se describió anteriormente (W02011/098611A) 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 el radio-223 aparecido 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 solución salina amortiguadora de pH al fosfato pH 7,4 (Biochrome PBS Dulbecco, Cat no L1825). La muestra se agregó a una columna con 15 mg de resina de intercambio catiónico a 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 luego de la purificación en columna 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

10 EJEMPLO 3

Eliminación de radio-223 en solución amortiguadora de pH al citrato y fosfato en columna de centrifugación con resina de intercambio catiónico a base de sílice y ácido propilsulfónico

15 Se agregaron 160 kBq de radio-223 en 300 µl de solución amortiguadora de pH al citrato 50 mM a pH 5,5 con cloruro de sodio al 0,9 % o solución salina amortiguadora de pH al fosfato a pH 7,4 (Biochrome PBS Dulbecco, Cat no L1825) a una columna con 60 mg de resina de intercambio catiónico a base de sílice y ácido propilsulfónico. Luego, las columnas se centrifugaron (10 000 rcf, 20 1 min) y se recolectó el eluato. La distribución de ra-

dio-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 la solución amortiguadora de pH al citrato y 99,6 % para la solución amortiguadora de pH al fosfato, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3 Retención de radio-223 luego de la purificación en columna 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

Ejemplo 4 - Otra comparación de materiales ligantes selectivos

Se seleccionaron cuentas de gel de estroncio y alginato de calcio, liposomas de DSPG, hidroxapatita cerámica, Zeolita UOP de tipo 4A, y dos resinas de intercambio catiónico (AG50WX8 y FUENTE 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 ger-

manio luego 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

- 5 Todos los materiales, en cierta medida, eliminaron el radio-223 y sus hijos por absorción por difusión pasiva en rangos 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 ra-
- 10 dio-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
- 15 que se probaron excepto por las cuentas de gel de alginato (véase la tabla 4).

Muestras	Absorción promedio de radio-223 por difusión pasiva (%)	Desviación estándar de la absorción de radio-223 por difusión pasiva	Promedio de la absorción de radio-223 por gravedad (%)	Desviación estándar de la absorción de radio-223 por gravedad
----------	---	--	--	---

		va(%)		dad (%)
Liposomas	95,4	2,5	-	-
Resina de intercambio catiónico SOURCE 30S	78,7	15,8	99,5	0,1
Hidroxiapatita cerámica	77,8	20,1	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 tipo 4A UOP	49,7	7,4	-	-
Cuentas de gel de alginato de calcio	33,1	1,7	-	-
Resinas de intercambio catiónico AG50WX8	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, hidroxapatita cerámica, Zeolita UOP tipo 4A, y dos resinas de intercambio catiónico (AG50WX8 y FUENTE 30 S) y se descubrió que todos los materiales eliminaban el radio-223 y sus hijos.

Los liposomas de DSPG fueron superiores cuando se probó la absorción por difusión pasiva mientras que los otros materiales fueron menos que óptimos cuando se utilizaron como suspensiones y para la absorción por difusión pasiva. Sin embargo, las resinas de intercambio catiónico y la hidroxapatita cerámica fueron excelentes cuando se utilizaron en columnas por gravedad.

Ejemplo 5 - Reducción de la radiólisis

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 hidroxapatita cerámica, que fue uno de los materiales que se mostró que se unían eficientemente a los radionúclidos de la solución. La radiólisis y formación de radicales libres en la fase acuosa puede degradar el complejo con el radionúclido y por lo tanto es deseable minimizar la generación y la cantidad de H_2O_2 presente. Luego 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.

Método

5 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 donde se mide la absorbancia de una
10 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-etilbenzotiazolina-6-sulfónico)) por disolución en agua libre de metal. La enzima peroxidasa transforma al sustrato para peroxidasa de incoloro a un color verde con
15 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 % (peso en peso) en agua libre de metal ($n=3$). La linealidad de la curva de estándar fue $R^2=0,9995$.

25 Las muestras consistieron en 100 mg/ml de hidroxiapati-

ta cerámica en 250 µl 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/µl (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 µl del sobrenadante. Las muestras, los controles y los estándares se prepararon además para el análisis de H_2O_2 mezclando 900 µl de cloruro de sodio a 9 mg/ml con 50 µl de solución de sustrato para peroxidasa, 25 µl de solución de peroxidasa de rábano picante y 25 µl 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
5 ta 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
10 UV-vis a 730 nm, en los puntos de tiempo de 0, 3, 7, 10 y 14 días.

Resultados

El nivel medido de H_2O_2 que se forma durante los 14 días de almacenamiento en las muestras de hidroxiapatita
15 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
20 H_2O_2 fuera del error estadístico del método (fig. 1). La absorción por difusión pasiva de ^{227}Th recién preparado en una suspensión de hidroxiapatita cerámica fue de $81 \pm 3 \%$ para un tiempo de reacción de 90 minutos. La consecutiva absorción de ^{227}Th y ^{223}Ra generado por la
25 hidroxiapatita cerámica fue de $99 \pm 5 \%$ y $102 \pm 12 \%$,

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.

Reivindicaciones

1)Un método para generar una solución purificada de por lo menos un radionúclido emisor alfa, donde dicho método comprende poner en contacto una solución
5 que comprende dicho al menos un complejo de radionúclido emisor alfa y por lo menos un núclido hijo que tiene por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un núclido hijo y subsiguientemente separar dicha solución de por lo menos un complejo de radionúclido
10 emisor alfa de dicho por lo menos un ligante selectivo.

2)Un método para reducir la radiólisis de por lo menos un componente orgánico en una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa, por lo menos un radionúclido hijo y por lo
15 menos un componente orgánico, donde dicho método comprende poner en contacto dicha a solución con por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un núclido hijo.

3)Un método para la eliminación de por lo menos
20 un radionúclido hijo de una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa, donde dicho método comprende poner en contacto dicha a solución con por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un núclido hijo.

25 4)Un método según la reivindicación 2 o la rei-

vindicación 3 donde dicha solución es un preparado farmacéutico.

5)Un método según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 que además comprende separar dicha solución de dicho ligante selectivo.

6)Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho radionúclido emisor alfa se encuentra formando un complejo con un ligando, donde dicho ligando está conjugado con una unidad de unión específica (por ejemplo un anticuerpo).

7)Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho ligante selectivo está en la forma de un soporte sólido o un soporte en forma de gel, o está unido a un soporte de dicho tipo.

8)Un método según la reivindicación 7 donde dicho soporte sólido o en forma de gel está en la forma de (o está 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, cerámicos y estructuras poliméricas.

9)Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho ligante selectivo comprende por lo menos uno que se selecciona entre: resinas de intercambio catiónico, resinas de exclusión por

tamaño, zeolitas, tamices moleculares, hidroxapatita, alginatos, liposomas, fosfonatos, polifosfonatos, fosfolípidos, glicolípidos, lipoproteínas, oligosacáridos, ferritina, transferrina, ácido fítico y agentes coprecipitantes.

10) Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicha solución se pone en contacto con dicho ligante selectivo por medio del flujo de dicha solución a través de dicho ligante selectivo o más allá del mismo o a través de un soporte sobre el cual está inmovilizado dicho ligante selectivo o más allá del mismo.

11) Un método según la reivindicación 10 donde dicho contacto se realiza por medio de una filtración en la cual dicha solución fluye a través de dicho ligante selectivo o más allá del mismo o a través de un soporte sobre el cual está inmovilizado dicho ligante selectivo o más allá del mismo.

12) Un método según la reivindicación 11 donde dicha filtración comprende además hacer fluir a dicha solución a través de una membrana de filtración estéril.

13) Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho contacto tiene lugar durante un período de menor de 30 minutos, por

ejemplo menor de 10 minutos, por ejemplo menor de 5 minutos o menor de 1 minuto (por ejemplo no mayor de 30 segundos).

14) Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde dicha solución se pone en contacto con dicho ligante selectivo por medio del agregado de dicho ligante selectivo y dicha solución a un recipiente (por ejemplo un recipiente sellado o parcialmente sellado).

15) Un método según la reivindicación 14 donde dicho contacto tiene lugar durante 30 minutos o más tiempo, (por ejemplo 1 hora o más tiempo, por ejemplo 1 día o más tiempo).

16) Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho radioisótopo emisor alfa comprende por lo menos un isótopo de torio emisor alfa, por ejemplo ^{227}Th .

17) Un método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde dicho por lo menos un núclido hijo comprende por lo menos un isótopo de radio, por ejemplo ^{223}Ra .

18) Un conjunto de elementos para la formación de un preparado farmacéutico de por lo menos un complejo de radioisótopo emisor alfa, donde dicho conjunto de elementos comprende:

i) una solución de dicho por lo menos un radioisótopo emisor alfa y por lo menos un isótopo hijo;

ii) por lo menos un ligando;

ii) una unidad de unión específica,

5 iii) por lo menos un ligante selectivo para dicho por lo menos un isótopo hijo.

donde dicho radioisótopo emisor alfa es complejo-
jado por dicho ligando que está conjugado o se puede
conjugarse a dicha unidad de unión específica o puede ser
10 complejado por dicho ligando.

19) Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 18 donde dicha solución de dicho por lo menos un radioisótopo emisor alfa y por lo menos un isótopo hijo está presente en un primer recipiente (por ejemplo una ampolla, jeringa etc.) y dicho ligando conjugado con dicha unidad de unión específica está presente en un segundo recipiente.

20) Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 18 o la reivindicación 19
20 donde dicho ligante selectivo está presente en la forma de por lo menos un filtro, por ejemplo un filtro de jeringa, a través del cual se puede hacer pasar dicha solución de radioisótopo emisor alfa luego de la complejación con dicho ligando y opcionalmente luego de la
25 conjugación con dicha unidad de unión específica.

21) Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 18 o la reivindicación 19 donde dicho ligante selectivo está presente en la forma de por lo menos un soporte sólido o en forma de gel o
5 está unido a dicho soporte.

22) Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 21 donde dicho ligante selectivo está presente en dicho primer recipiente.

23) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22 donde dicho ligante
10 selectivo se dispone de manera que el proceso de administración de dicha solución lo separa de dicha solución.

24) Un conjunto de elementos según se reivindica en la reivindicación 23 donde 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,
15 cristales y estructuras poliméricas.

25) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 24 donde dicho ligante selectivo comprende por lo menos uno que se selecciona entre: resinas de intercambio catiónico, resinas de exclusión por tamaño, zeolitas, tamices moleculares,
25

hidroxiapatita, alginatos, liposomas, fosfonatos, polifosfonatos, fosfolípidos, glicolípidos, lipoproteínas, oligosacáridos, ferritina, transferrina, ácido fítico y agentes coprecipitantes.

5 26) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 25 donde dicho radioisótopo emisor alfa es por lo menos un radioisótopo de torio tal como ^{227}Th .

10 27) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26 donde dichos isótopos hijos son por lo menos un isótopo de radio, por ejemplo ^{223}Ra .

15 28) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 27 que adicionalmente comprende un filtro y/o un dispositivo de administración.

 29) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 28 que comprende un filtro de tamaño de poro no mayor de $0,22\ \mu\text{m}$

20 30) Un dispositivo de administración que comprende una solución de por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa y por lo menos un núclido hijo, donde dicho dispositivo comprende además un filtro que contiene por lo menos un ligante selectivo para
25 dicho núclido hijo.

31) Un dispositivo según se reivindica en la reivindicación 30 en la forma de una jeringa descartable y un filtro de jeringa.

32) Un conjunto de elementos según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 29 que comprende un dispositivo de administración que comprende una solución de por lo menos un radionúclido emisor alfa complejo y por lo menos un núclido hijo, donde dicho conjunto de elementos además comprende un ligante selectivo para dicho núclido hijo en la forma de un filtro.

33) Un método para formar una solución inyectable de un complejo con el alfa-radionúclido comprende los pasos de:

15 a) combinar una primera solución que comprende una sal disuelta de un radionúclido emisor alfa y por lo menos un núclido hijo con una segunda solución que comprende por lo menos un ligando conjugado con por lo menos una unidad directora;

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

radioisótopo emisor alfa,

5 c) poner en contacto dicha solución de por lo menos un complejo de radioisótopo emisor alfa que tiene por lo menos un ligante selectivo para por lo menos uno de dichos núclidos hijos.

d) separar dicha solución de por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa de dicho por lo menos un ligante selectivo.

10 34) Un método para formar una solución inyectable según se reivindica en la reivindicación 33 donde los pasos c) y d) comprenden un método para generar una solución purificada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

PREPARADO FARMACÉUTICO

Resumen

Un método para generar una solución purificada de por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa. El

5 método comprende poner en contacto una solución del complejo de radionúclido emisor alfa y por lo menos un núclido hijo que tiene por lo menos un ligante selectivo para los núclidos hijos y subsiguientemente separar la solución del ligante selectivo. También, un método

10 para separar por lo menos un radionúclido hijo de una solución que comprende por lo menos un complejo de radionúclido emisor alfa. El método comprende poner en contacto la solución que tiene por lo menos un ligante selectivo para los núclidos hijos.

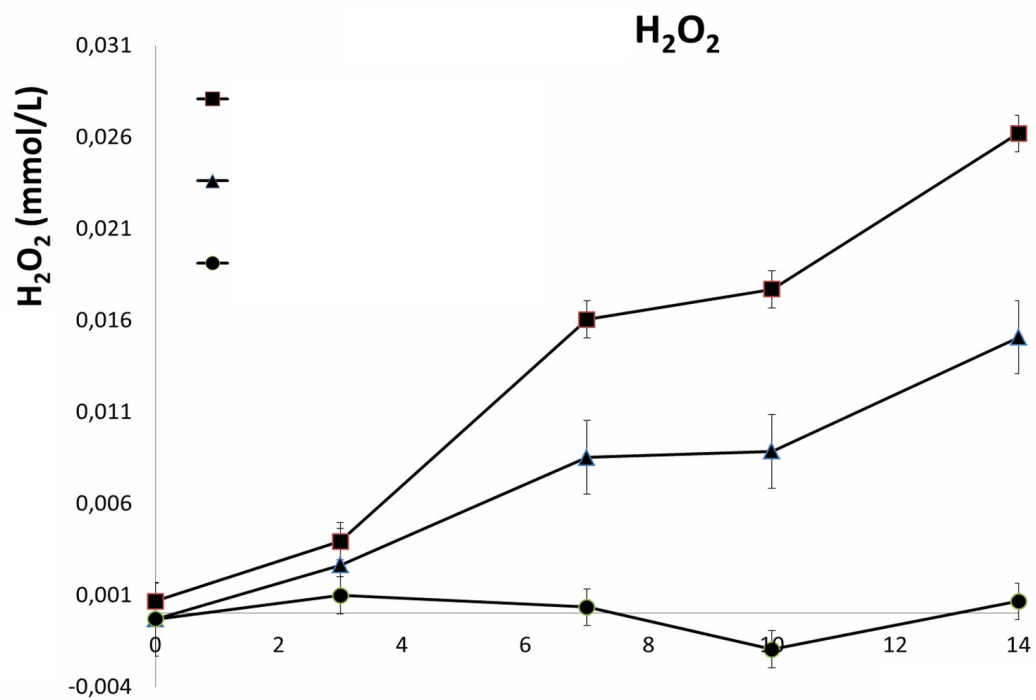


Figura 1 - Generación de peróxido de hidrógeno por radiólisis del agua en presencia o ausencia de un ligante selectivo

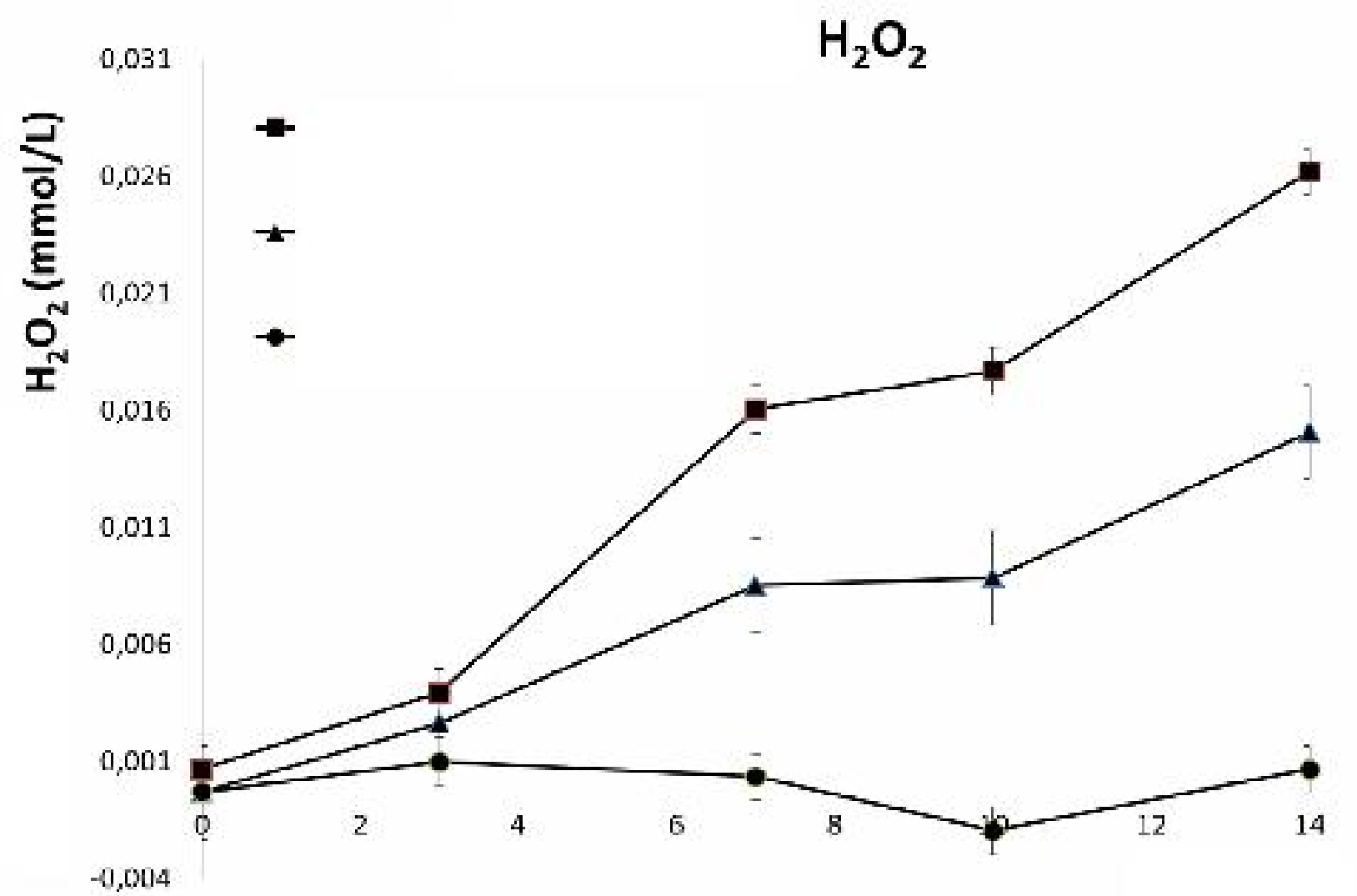


Figura 1 - Generación de peróxido de hidrógeno por radiólisis del agua en presencia o ausencia de un ligante selectivo