



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1103916-7 A2



(22) Data de Depósito: 18/08/2011

(43) Data da Publicação: 31/03/2015
(RPI 2308)

(54) Título: GERADOR DE 68Ga

(51) Int.Cl.: A61K51/12; G21G1/00

(30) Prioridade Unionista: 05/10/2010 DE 10 2010 037
964.6

(73) Titular(es): ITM Isotopen Technologien München AG

(72) Inventor(es): Konstantin Zhernosekov, Tuomo
Nikula

(57) Resumo: GERADOR DE 68Ga. A presente invenção refere-se a um gerador de 68Ga, em que o nuclídeo pai, 68Ge do mesmo, está fixado especificamente a um suporte por meio de grupo trietoxifenila e se desintegra continuamente formando 68Ga, o grupo trietoxifenila estando ligado a um material de suporte por intermédio de um ligante

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "GERADOR DE ^{68}Ga ".

A presente invenção refere-se a um nuclídeo filho ^{68}Ga de acordo com o preâmbulo da reivindicação 1.

5 Radionuclídeos do tipo emissor de pósitrons são empregados na assim chamada tomografia por emissão de pósitrons. A tomografia por emissão de pósitrons (PET), como variante da tomografia computadorizada por emissão, é um método para aquisição de imagens, utilizado em medicina nuclear, que cria imagens seccionais de organismos vivos pela visualização
10 da distribuição de uma substância fracamente radiomarcada (radiofármaco) no organismo, pelo qual é permitido adquirir imagens de funções bioquímicas e fisiológicas e pertence, portanto, à divisão diagnóstica dita de imagem funcional. No contexto de tal exame por PET em um paciente, a distribuição de uma substância marcada emissora de pósitrons fracamente radioativa
15 dentro de um organismo é visualizada por meio do decaimento radioativo do emissor de pósitrons, em regra geral com o auxílio de vários detectores.

Especificamente, com base no princípio da cintilografia, um radiofármaco é administrado por via intravenosa ao paciente no início de um exame por PET. PET faz uso de radionuclídeos emissores de pósitrons (radiação β^+). Quando um pósitron interage com um elétron no corpo do paciente, dois fótons altamente energéticos são emitidos em direções precisamente opostas, isto é, em ângulo relativo de 180 graus. Em termos de física nuclear, esta radiação é conhecida como de aniquilação. O equipamento para PET inclui tipicamente uma multiplicidade de detectores, destinados a
20 detectar os fótons, que estão dispostos em anel em torno do paciente. O princípio do exame de PET consiste em registrar coincidências entre dois respectivos detectores opostos. A distribuição temporal e espacial destes eventos de decaimento registrados permite inferir a distribuição espacial do radiofármaco dentro do corpo e, em especial, dentro dos órgãos de interesse
25 para os respectivos exames, e/ou de alterações patológicas tais como processos que ocupam espaço. A partir dos dados obtidos, uma série de imagens seccionais é calculada, como de costume na tomografia por computa-

dor. PET é frequentemente empregada em investigações relacionadas ao metabolismo em oncologia, neurologia, bem como em cardiologia, no entanto, um número crescente de campos adicionais de aplicação tem surgido nos últimos anos.

5 O nuclídeo considerado até o momento com a aplicação mais ampla em PET é o isótopo radioativo ^{18}F . Este nuclídeo é produzido com o auxílio de ciclotron e pode ser transportado – graças à sua meia-vida relativamente longa de aproximadamente 110 minutos – por distâncias ligeiramente maiores do ciclotron até uma unidade de medicina nuclear do hospital. Por esse motivo, é ainda atualmente o nuclídeo com o uso mais frequente em exames por PET.

Além de ^{18}F , os isótopos principalmente usados são ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{68}Ga , ^{64}Cu ou ^{82}Rb .

15 Os valores de meia-vida destes isótopos são apresentados na tabela 1.

Nuclídeo	Meia-vida
^{11}C	20,3 minutos
^{13}N	10,1 minutos
^{15}O	2,03 minutos
^{18}F	110 minutos
^{68}Ga	67,63 minutos
^{64}Cu	12,7 horas
^{82}Rb	1,27 minutos

^{68}Ga e ^{82}Rb são radioisótopos produzidos em gerador. O radioisótopo da presente invenção é criado pelo decaimento de um isótopo precursor (pai) instável dentro de um gerador de nuclídeos onde se acumula. Todos os outros nuclídeos nomeados para PET são produzidos com o auxílio de ciclotron.

20 Com base nos valores de meia-vida especificados na tabela 1 e nos métodos de produção para os radionuclídeos, as consequências a seguir resultam para exames de PET. Para o uso de ^{11}C , é necessário que o ciclotron esteja relativamente próximo do sistema PET. Se os nuclídeos ^{13}N

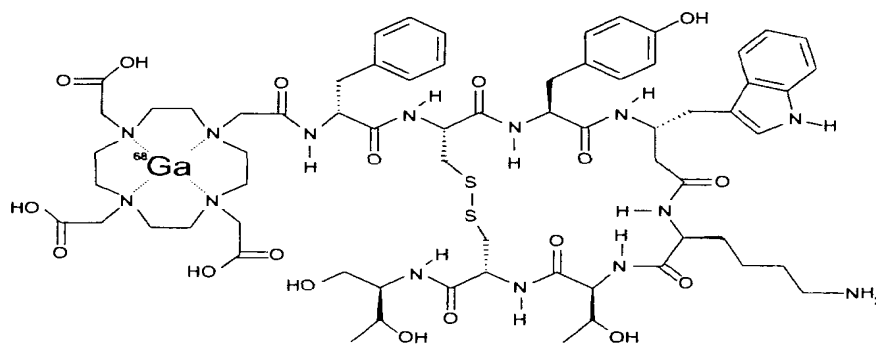
ou ^{15}O de meia-vida comparativamente curta forem empregados, o ciclotron precisa estar situado em imediata proximidade ao lugar onde se encontra o aparelho de PET. Uma instalação para produção de radiofármacos equipada com ciclotron requer, contudo, investimento na faixa de dezenas de milhões, 5 valor que representa uma limitação econômica expressiva à utilização dos núclídeos produzidos no ciclotron para PET.

Este é um motivo entre outros porque radioisótopos obtidos de gerador e, especificamente ^{68}Ga , são de particular interesse para medicina nuclear e especialmente para o processo de PET.

10 Para que possa ser realizado um exame PET, um radionuclídeo é acoplado a uma molécula (ligada covalentemente ou também na forma de ligação coordenativa) que participa em processo metabólico ou que, de outra forma, apresenta efeito biológico e/ou farmacológico, tal como ligação a um receptor específico.

15 Uma molécula típica usada em exames de PET do estado da técnica anterior é ^{18}F -fluordesoxiglicose (FDG). Como FDG-6-fosfato não é mais metabolizado em seguida à fosforilação *in vivo*, ocorre acúmulo (*"retenção metabólica"*). Este acúmulo é especialmente vantajoso para o diagnóstico precoce de doenças cancerosas. Adicionalmente à localização de 20 tumores e metástases, no entanto, a distribuição de FDG no corpo permite em geral conclusões quanto ao metabolismo de glicose em tecidos.

Para PET com ^{68}Ga , por exemplo, um quelato ^{68}Ga -DOTATOC com a estrutura a seguir é utilizado:



25 Por meio de um ^{68}Ga -DOTATOC similar, é possível por exemplo,

detectar e localizar tumores neuroendócrinos, bem como suas metástases, com o auxílio de métodos de aquisição de imagens tais como PET. Em especial, é possível detectar tumores e suas metástases que expressam somatostatinas com o auxílio da tomografia por emissão de pósitrons. O ^{68}Ga -DOTATOC acumula-se nas células degeneradas de modo correspondente. Essas áreas emitem radiação distintamente mais alta, em comparação com o tecido normal. A radiação é localizada por meio de detectores e processada em representação tridimensional por processamento das imagens.

Em vista do precedente, gálio-68 é um radionuclídeo de alto interesse para PET, com novas fontes de acesso sendo de grande importância para aplicação em diagnóstico e pesquisa clínica.

^{68}Ga pode ser obtido por meio de um sistema gerador dos radionuclídeos germânio-68/gálio, tal como o descrito, por exemplo, no Pedido de Patente Europeia EP 2216789 A1.

O ^{68}Ga desintegra-se com meia-vida de 67,63 minutos enquanto emite pósitron. Conforme mencionado no precedente, as propriedades físico-químicas do gálio-68 o tornam bastante adequado para exames de medicina nuclear.

Sabe-se a partir de exames físico-nucleares que ^{68}Ga pode ser gerado por captura de elétrons do nuclídeo pai ^{68}Ge , o qual se desintegra com meia-vida de 270,82 dias.

Em gerador de ^{68}Ga , o ^{68}Ge está tipicamente ligado a uma matriz insolúvel de um suporte inerte, e devido ao decaimento contínuo do germânio, ^{68}Ga prossegue sendo formado continuamente e pode ser extraído do gerador por eluição com solvente.

A fim de preparar radiofármacos, é necessário que os radionuclídeos usados correspondam às exigências de alta qualidade. Em especial, os radionuclídeos produzidos deverão ter alto grau de pureza e precisam estar substancialmente livres de impurezas metálicas, pois devido a reações de competição, as impurezas podem afetar desfavoravelmente a marcação dos radiofármacos e reduzir o possível rendimento técnico alcançado. Adicionalmente, as impurezas metálicas podem interferir com os sistemas sen-

síveis de mensuração biomédica.

O documento US 2007/0009409 A1, por exemplo, descreve geradores de radionuclídeos, em que o nuclídeo pai liga-se a um grupo funcional contendo oxigênio que está anexado a um ligante orgânico, o qual, por sua vez, está ligado a uma rede inorgânica formada. A descrição refere-se, por exemplo, a geradores de ^{212}Bi ou ^{213}Bi , em que o nuclídeo pai pode ser ^{224}Ra , ^{225}Ra ou ^{225}Ac . O material de troca pode ser, por exemplo, formado por óxidos inorgânicos ligados covalentemente que são capazes de formar redes ligadas por oxigênio. Os grupos funcionais podem incluir grupos sulfato, especialmente $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{Na}$, $-\text{SO}_3\text{K}$, $-\text{SO}_3\text{Li}$, $-\text{SO}_3\text{NH}_4$, ou podem ser selecionados a partir de $-\text{PO}(\text{OX})_2$ ou $-\text{COOX}$, com X sendo selecionado a partir de H, Na, K ou NH_4 ou combinações destes.

O documento GB 2 056 471 A descreve ainda um trocador iônico para separar gálio-68 de seu nuclídeo pai germânio-68. O trocador iônico de acordo com GB 2 056471 A consiste, de forma substancial ou inteiramente, em um produto da condensação de poli-hidroxibenzeno, contendo no mínimo dois grupos hidroxila adjacentes, e formaldeído em excesso molar de 5 a 15%, ou contém tal produto de condensação incorporado, em que o produto de condensação tem teor de água reversível de no mínimo 40% em peso. Para separar o ^{68}Ga formado do trocador iônico por eluição, o material de troca iônica com ^{68}Ge ligado precisa ser tratado com HCl a 2 M a 5 M.

A alta concentração de ácido por um lado, bem como os efeitos tóxicos de formaldeído usado como comonômero, por outro, tornam necessário reprocessar o material eluído antes de seu uso como radiofármaco.

Adicionalmente, o método para sintetizar resina de di ou tri-hidroxifenol é tecnicamente complexo e de custos expressivos.

Em comparação a este estado da técnica anterior, o método do EP 2216789 A1 já constitui claro avanço, pois, nesta aplicação, um poli-hidroxifenol foi ligado a um grupo hidrofóbico de moléculas, selecionado a partir do grupo compreendendo: grupo aromático ou heteroaromático; ácido graxo, saturado ou insaturado, com mais de três átomos de C; cadeia alquila ramificada ou não ramificada com mais de três átomos de C como, por e-

xemplo, grupos octila, decila ou octadecila; e material de suporte orgânico ou de suporte inorgânico como resina e sílica-gel que foi revestido com esta molécula na ausência de ligação covalente. A partir da coluna assim revestida com este material, pequenas colunas cromatográficas foram produzidas, nas quais foi carregada uma solução aquosa de um sal de ^{68}Ge , em que o ^{68}Ge foi absorvido quantitativamente nas colunas.

Os materiais da coluna foram então eluídos com HCl a 0,05 M, em que o material eluído continha substancialmente ^{68}Ga , e a passagem ("*breakthrough*") do nucleotídeo pai variou na faixa de $1,0 \times 10^{-5}$ a $3 \times 10^{-3}\%$.

Apesar do fato de o gálio-68 poder ser utilizado diretamente e sem necessitar novo processamento químico adicional para o preparo de radiofármacos injetáveis de gálio-68, o composto hidrofóbico ao qual o polihidroxifenol foi acoplado desprende-se ao longo do tempo e resultou em impurezas do nuclídeo ^{68}Ga desejado, de modo que previamente à utilização como radiofármaco após certo tempo de uso dos materiais de suporte, uma etapa adicional de purificação foi não obstante necessária antes que a fração de ^{68}Ga pudesse ser empregada para preparar um radiofármaco.

A partir do estado da técnica anterior descrita em EP 2216789 A1, a presente invenção tem, portanto, como objetivo, prover um gerador estável de gálio-68 que possa ser utilizado repetidamente sobre um período prolongado de tempo sem necessitar processamento posteriormente da fração de gálio-68 antes de seu uso para o preparo de um radiofármaco.

Este objetivo é alcançado através de um gerador para nuclídeo filho ^{68}Ga de acordo com os aspectos característicos da reivindicação 1.

Em especial, a presente invenção refere-se a um gerador para nuclídeo filho ^{68}Ga , em que seu nuclídeo pai ^{68}Ge é fixado especificamente a um suporte por meio de grupo tri-hidroxifenila ou grupo di-hidroxibenzene e se desintegra continuamente para formar ^{68}Ga por captura de elétron com meia-vida de 270,82 d, em que o grupo tri-hidroxifenila (ou grupo di-hidroxifenila) está ligado covalentemente por intermédio de um ligante a um material de suporte, sendo o ligante selecionado a partir do grupo consistindo em: C_2 a C_{20} ésteres, C_2 a C_{20} alquilas, fenila, tioureia, C_2 - C_{20} aminas,

maleimida, melamina, etc., tri-hidroxifenil alcoxissilanos, especialmente 1,2,3-tri-hidroxifeniltrietoxissilano, 1,2,3-tri-hidroxifenildietoxissilano, 1,2,3-tri-hidroxifenilettoxissilano, 1,2,3-tri-hidroxifeniltripropoxissilano, 1,2,3-tri-hidroxifenilclorossilano, epicloridrina, isotiocianatos, tióis.

5 Uma concretização preferida da presente invenção é um gerador de ^{68}Ga em que o material de suporte é selecionado a partir do grupo consistindo em materiais de óxidos inorgânicos inertes, especialmente sílica-gel, SiO_2 , TiO_2 , SnO_2 , Al_2O_3 , ZnO , ZrO_2 , HfO_2 , ou polímeros e copolímeros orgânicos inertes, especialmente, estireno-divinilbenzeno, poliestireno, estireno-acrilonitrila, estireno-acrilonitrila-metilmetacrilato, acrilonitrila-metilmetacrilato, poliacrilonitrila, poliacrilatos, ésteres acrílicos ou metacrílicos, acrilonitrila-ácido dicarboxílico insaturado-estireno, cloreto de vinilideno-acrilonitrila.

15 É preferido que o grupo tri-hidroxifenila seja 1,2,3-tri-hidroxibenzeno (pirogalol), em que é preferivelmente possível empregar sílica-gel como material de suporte e 1,2,3-tri-hidroxifeniltrietoxissilano como ligante.

 A sílica-gel possui tipicamente tamanho médio de partículas de 10 – 150 μm e tamanho médio de poros de 6 – 50 nm.

20 Um tratamento do material de suporte contendo o grupo tri-hidroxifenila carregado com ^{68}Ge , para se obter os íons de ^{68}Ga formados por decaimento radioativo do nuclídeo pai, com HCl a 0,05 a 0,5 M demonstrou ser um método preferido de eluição altamente específico.

 Para o gerador de ^{68}Ga da presente invenção, sais de ^{68}Ge na forma de um composto com o valor de oxidação IV são preferivelmente empregados para carregar o material de suporte.

25 Em especial, uma solução aquosa de sal de $^{68}\text{Ge}(\text{IV})$ é empregada para fixar ^{68}Ge ao grupo tri-hidroxifenila, com íons aquosos de ^{68}Ge sendo especialmente preferidos.

30 Com o gerador de ^{68}Ga de acordo com a presente invenção, o ^{68}Ga produzido possui uma pureza que permite utilização imediata do radiofármaco, com o teor de impurezas, especialmente de impurezas metálicas, variando na faixa de 10 a 100 ppb (em massa), de preferência entre 1 e 10 ppb (em massa) e em maneira especialmente preferida de menos de 1 ppb

(em massa).

Não obstante o fato de acoplamentos covalentes, tais como acoplamentos de silano ou epicloridrina ou de isotiocianato, de moléculas orgânicas ou biomoléculas a um suporte inorgânico ou orgânico serem conhecidos por muito tempo no estado da técnica, sabe-se igualmente que tais acoplamentos são sujeitos à hidrólise quando ácidos são usados como agentes para eluição. Como resultado desta hidrólise ácida, o suporte seria irreversivelmente destruído quando de uso prolongado, o que por sua vez levaria igualmente a contaminações da fração de ^{68}Ga .

Foi no entanto, surpreendentemente constatado, em testes práticos envolvendo, em especial, agentes silano para acoplamento, que estes agentes permanecem estáveis em ambiente ácido sobre um período prolongado de tempo e resultam em frações altamente puras de ^{68}Ga se os materiais de suporte da presente invenção carregados com ^{68}Ge forem eluídos com HCl a 0,05 M a 0,5 M no intuito de extrair o ^{68}Ga do material de suporte carregado com o nuclídeo pai.

O gerador da invenção para nuclídeo filho ^{68}Ga , o qual é formado a partir de nuclídeo pai ^{68}Ge , provê assim pela primeira vez um gerador de ^{68}Ga com estabilidade prolongada, em que a fração obtida de ^{68}Ga pode ser usada diretamente como radiofármaco para por exemplo, a técnica de PET.

Vantagens e aspectos adicionais da presente invenção ficam evidentes a partir da descrição de um exemplo prático.

Exemplo

Uma resina específica para germânio foi preparada tratando-se sílica-gel inerte com tamanho de partículas de 40 μm e tamanho de poros de aproximadamente 6 nm com 1,2,3-tri-hidroxifeniltrietoxissilano. A silanização da sílica-gel original resultou em grupos funcionais 1,2,3-tri-hidroxibenzeno covalentemente ligados no suporte inerte. Mensurações dos fatores de distribuição de peso de Ge(IV) na resina confirmaram a alta afinidade do material por germânio. A resina foi utilizada na forma de pequenas colunas cromatográficas.

Soluções aquosas, incluindo HCl, HNO₃ ou NaCl do radionuclídeo ⁶⁸Ge e exibindo atividades variando entre 100 e 1000 MBq, foram bombeadas através das colunas. Em decorrência de sua ligação específica, o ⁶⁸Ge foi quantitativamente absorvido, ou fixado, nos materiais da coluna.

5 Estas colunas carregadas com ⁶⁸Ge foram utilizadas para produzir o nuclídeo filho ⁶⁸Ga com meia-vida curta. Enquanto ⁶⁸Ge estiver fixado no suporte, ⁶⁸Ga é continuamente formado e pode ser eluído repetidamente. A eluição altamente específica de ⁶⁸Ga pode ser eficazmente realizada em soluções clorídricas fracas (HCl a 0,05 a 0,5 M) com pequenos volumes de
10 até 2,5 ml. A quebra do nuclídeo pai ⁶⁸Ge ocorreu na ordem de <10⁻⁵%.

O ⁶⁸Ga assim obtido pôde ser utilizado diretamente, isto é, sem qualquer novo processamento químico, para se preparar radiofármacos injetáveis de ⁶⁸Ga.

Adicionalmente, a resina da invenção pode ser utilizada para
15 remover quaisquer vestígios de germânio (tanto isótopos radioativos como estáveis) de soluções aquosas para aplicações analíticas e farmacêuticas.

Por estar acoplada covalentemente ao material de suporte, a resina exibe maior estabilidade química e radiolítica em comparação com o estado da técnica descrito em EP 2 216 789 A1, bem como propriedades
20 químico-mecânicas melhoradas como resistência hidrodinâmica mais baixa.

REIVINDICAÇÕES

1. Gerador para nuclídeo filho ^{68}Ga , em que o nuclídeo pai ^{68}Ge do mesmo, está fixado especificamente a um suporte por meio de grupo tri-hidroxifenila ou grupo di-hidroxifenila e se desintegra continuamente para
 5 formar ^{68}Ga por captura de elétron com meia-vida de 270,82 d, caracterizado pelo fato de que o grupo tri-hidroxifenila ou grupo di-hidroxifenila está ligado covalentemente por intermédio de um ligante a um material de suporte, o ligante sendo selecionado a partir do grupo consistindo em: C_2 a C_{20} ésteres; C_2 a C_{20} alquilas, fenila, tioureia, C_2 - C_{20} aminas, maleimida, melamina, tri-
 10 hidroxifenil alcoxissilanos, em especial 1,2,3-tri-hidroxifeniltrietoxissilano, 1,2,3-tri-hidroxifenildietoxissilano, 1,2,3-tri-hidroxifenilettoxissilano, 1,2,3-tri-hidroxifeniltripropoxissilano, 1,2,3-tri-hidroxifenilclorossilano, epicloridrina, isotiocianatos, tióis.

2. Gerador de ^{68}Ga de acordo com a reivindicação 1, caracteri-
 15 zado pelo fato de que o material de suporte é selecionado a partir do grupo consistindo em: materiais de óxido inorgânico inerte, em especial sílica-gel, SiO_2 , TiO_2 , SnO_2 , Al_2O_3 , ZnO , ZrO_2 , HfO_2 , e polímeros e copolímeros orgânicos inertes, em especial estireno-divinilbenzeno, poliestireno, estireno-acrilonitrila, estireno-acrilonitrila-metilmetacrilato, acrilonitrila-metilmetacri-
 20 lato, poliacrilonitrila, poliacrilatos, ésteres acrílicos ou metacrílicos, acrilonitrila-ácido dicarboxílico insaturado-estireno, cloreto de vinilideno-acrilonitrila.

3. Gerador de ^{68}Ga de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o grupo tri-hidroxifenila é 1,2,3-tri-hidroxibenzeno (pirogallol).

25 4. Gerador de ^{68}Ga de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que sílica-gel é empregada como material de suporte e 1,2,3-tri-hidroxifeniltrietoxissilano é empregado como ligante.

5. Gerador de ^{68}Ga de acordo com a reivindicação 4, caracteri-
 30 zado pelo fato de que a sílica-gel exibe tamanho médio de partículas de 10 – 150 μm e tamanho médio de poros de 6 – 50 nm.

6. Gerador de ^{68}Ga de acordo com a reivindicação 4 ou 5, carac-

terizado pelo fato de que o grupo tri-hidroxifenol carregado com ^{68}Ge do material de suporte é tratado com HCl a 0,05 a 0,5 M para eluir especificamente os íons de ^{68}Ga formados por decaimento radioativo do nuclídeo pai.

5 7. Gerador de ^{68}Ga de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o nuclídeo pai ^{68}Ge é empregado na forma de um composto com valor de oxidação IV.

10 8. O gerador de ^{68}Ga de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que uma solução aquosa de sal de ^{68}Ge (IV) é empregada para fixar ^{68}Ge ao grupo tri-hidroxifenol, especialmente íons aquosos de ^{68}Ge .

15 9. Gerador de ^{68}Ga de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o ^{68}Ga produzido possui uma pureza que permite sua utilização direta como radiofármaco, com o teor de impurezas, especialmente impurezas metálicas, variando na faixa de 10 a 100 ppb (em massa), de preferência entre 1 e 10 ppb (em massa) e, em uma maneira especialmente preferida, de menos de 1 ppb (em massa).

RESUMO

Patente de Invenção: **"GERADOR DE ^{68}Ga ".**

5 A presente invenção refere-se a um gerador de ^{68}Ga , em que o nuclídeo pai ^{68}Ge do mesmo, está fixado especificamente a um suporte por meio de grupo trietoxifenila e se desintegra continuamente formando ^{68}Ga , o grupo trietoxifenila estando ligado a um material de suporte por intermédio de um ligante.