



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 786**

51 Int. Cl.:  
**A61K 41/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04715336 .6**

96 Fecha de presentación : **27.02.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1596886**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.11.2005**

54 Título: **Activación y producción de partículas radiomarcadas.**

30 Prioridad: **28.02.2003 EP 03100508**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.04.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.04.2010**

73 Titular/es: **The European Atomic Energy  
Community (EURATOM), represented by the  
European Commission  
200, rue de la Loi  
1049 Brussels, BE**

72 Inventor/es: **Magill, Joseph;  
Galy, Jean;  
Apostolidis, Christos;  
Somers, Joseph y  
Jehenson, Philippe**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 337 786 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Activación y producción de partículas radiomarcadas.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a la activación y la producción de partículas radiomarcadas para la utilización radiofarmacéutica interna.

**10 Antecedentes de la invención**

Actualmente se utilizan partículas radiomarcadas para dos aplicaciones radiofarmacéuticas principales: radioterapia interna y formación de imágenes médicas nuclear.

15 Como es bien conocido, las partículas radiomarcadas de este tipo están constituidas generalmente por radionúclidos combinados con materiales portadores. Sus dimensiones varían desde unos cuantos nanómetros hasta varios cientos de micrómetros y las partículas son generalmente de forma esférica. Por tanto, con frecuencia se denominan micropartículas, microesferas, nanopartículas, perlas o microcápsulas.

20 Se han desarrollado muchos tipos diferentes de nano- y micropartículas. El material portador puede basarse en polímeros, resinas poliméricas, albúmina, o materiales inorgánicos tales como por ejemplo vidrio. La elección del radionúclido depende de la utilización prevista de la partícula radiomarcada. Para radioterapia, el radionúclido debe presentar un espectro de radiación apropiado para tratar múltiples tumores de pequeños a grandes. Generalmente, se utilizan emisores  $\beta^-$ . Para la formación de imágenes médicas nuclear, el radionúclido debe ser un emisor  $\beta^+$ , de modo que puedan detectarse los rayos  $\gamma$  producidos por el proceso de aniquilación, para los fines de la formación de imágenes.

30 La preparación de micro- y nanopartículas radiomarcadas se ha descrito ampliamente en la bibliografía científica y de patentes. En la mayoría de los procedimientos, se preparan partículas que comprenden núclidos precursores estables combinados con material portador, y las partículas se activan posteriormente en un reactor nuclear mediante bombardeo con neutrones. En algunos procedimientos, en primer lugar se producen los radionúclidos, y entonces se forman las partículas combinando los radionúclidos con el material portador.

35 Una desventaja de estos procedimientos es que requieren un reactor nuclear para activar el núclido precursor para dar el radioisótopo adecuado para radioterapia o formación de imágenes.

40 El documento DE 10037439 describe un procedimiento para activar yodo, en el que se irradia yodo-127 mediante neutrones. Los neutrones de irradiación se generan mediante un material moderador, excitado mediante un neutrón emitido por el material berilio con irradiación mediante fotones producidos por un rayo láser que incide sobre un hilo de tántalo.

Los documentos JP 05-208919, JP 07-222804, WO86/03 124 y la patente US nº 5.342.283 describen la activación de microesferas, por ejemplo microesferas de vidrio, mediante irradiación de neutrones.

**45 Objetivo de la invención**

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un modo alternativo de preparación de partículas radiomarcadas para utilización radiofarmacéutica. Este objetivo se consigue mediante un procedimiento según se reivindica en la reivindicación 1.

**50 Sumario de la invención**

55 Según un aspecto, la presente invención propone un procedimiento para activar partículas para utilización radiofarmacéutica interna, comprendiendo las partículas núclidos precursores que van a activarse. Según la invención, el procedimiento comprende:

dirigir un rayo láser de alta intensidad sobre unos medios de conversión para producir un campo de irradiación de fotones bremsstrahlung; e

60 irradiar las partículas que comprenden núclidos precursores en el campo de irradiación para activar los núclidos precursores, obteniéndose así partículas radiomarcadas.

65 Se apreciará que el presente procedimiento utiliza un láser para producir el campo de irradiación que inducirá las reacciones nucleares requeridas para activar los núclidos precursores. Esto elimina la necesidad de un reactor nuclear. La interacción del rayo láser de alta intensidad con los medios de conversión produce un campo de irradiación de alta energía de fotones. La utilización de un rayo láser para activar partículas tales como microesferas y nanopartículas en vez de un reactor nuclear demuestra ser extremadamente ventajoso, en cuanto a costes, tamaño, funcionamiento y mantenimiento. Los denominados láseres de sobremesa son muy compactos y son particularmente adecuados para su

## ES 2 337 786 T3

instalación en hospitales. Por tanto, el presente procedimiento puede implementarse fácilmente en hospitales u otros centros de tratamiento mediante radioterapia, sin depender de reactores nucleares alejados.

5 El campo de irradiación es un campo de fotones bremsstrahlung. Por tanto, los medios de conversión preferentemente incluyen un objetivo sólido, tal como por ejemplo una lámina metálica. Más preferentemente, los medios de conversión incluyen una primera parte de objetivo sobre la que se enfoca el rayo láser, produciendo así electrones de alta energía. Una segunda parte de objetivo está situada detrás del primer objetivo y los electrones de alta energía inciden sobre el mismo, de modo que actúa como un convertidor de fotones bremsstrahlung que produce fotones de alta energía. La producción de fotones permite así la inducción de reacciones fotonucleares (indicado como ( $\gamma$ , n))  
10 en las partículas. La absorción de radiación electromagnética de alta energía en forma de fotones de rayos gamma, producidos por la interacción del rayo láser con los medios de conversión, hace que un núcleo precursor expulse un neutrón, provocando la formación de un isótopo radiactivo del mismo elemento.

15 Los materiales preferidos para el objetivo metálico, respectivamente las primera y segunda partes de objetivo, son tántalo, wolframio, platino o cobre.

El presente procedimiento permite la activación de cualquier partícula adecuada para utilización radiofarmacéutica, que comprenda núclidos precursores que puedan activarse a través de reacciones ( $\gamma$ , n). En particular, el procedimiento permite la activación de partículas que comprenden como núclidos precursores un isótopo estable de un elemento de  
20 la lista siguiente: Ag, Au, Br, C, Cd, Ce, Cl, Cr, Cu, Er, Eu, F, Fe, Ga, Gd, Ge, I, In, Ir, K, Kr, Lu, Mo, N, Nd, Ni, O, Os, P, Pd, Pr, Pt, Rb, Re, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Te, Ti, W, Xe, Yb, Zn. La irradiación de isótopos estables de estos elementos con fotones producirá así radionúclidos que presentan espectros de radiación apropiados para su utilización médica.

25 Para la terapia del cáncer, resultan preferidas la partículas marcadas con un radionúclido emisor  $\beta^-$ . Una lista preferida de radionúclidos adecuados es la siguiente:  $^{70}\text{Ga}$ ,  $^{75}\text{Ge}$ ,  $^{80}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Se}$ ,  $^{81\text{m}}\text{Se}$ ,  $^{85\text{m}}\text{Kr}$ ,  $^{86}\text{Rb}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{103}\text{Ru}$ ,  $^{108}\text{Ag}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{109\text{m}}\text{Pd}$ ,  $^{114\text{m}}\text{In}$ ,  $^{115}\text{Cd}$ ,  $^{121}\text{Sn}$ ,  $^{122}\text{Sb}$ ,  $^{127}\text{Te}$ ,  $^{129}\text{Te}$ ,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{135}\text{Xe}$ ,  $^{141}\text{Ce}$ ,  $^{147}\text{Nd}$ ,  $^{149}\text{Nd}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{152\text{m}}\text{Eu}$ ,  $^{159}\text{Gd}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{176\text{m}}\text{Lu}$ ,  $^{185}\text{W}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{191}\text{Os}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{197}\text{Pt}$ ,  $^{197\text{m}}\text{Pt}$ . De ahí que para producir partículas marcadas con los radionúclidos anteriores a través de reacciones ( $\gamma$ , n) con el presente procedimiento, las partículas que van a irradiarse deben comprender  
30 normalmente como núclidos precursores un isótopo estable del mismo elemento que el radionúclido deseado, con un número másico superior en una unidad al número másico del radionúclido deseado.

Para la formación de imágenes médicas nuclear, se prefieren partículas marcadas con emisores de positrones ( $\beta^+$ ). Los núclidos emisores  $\beta^+$  interactúan con electrones mediante un proceso de aniquilación, que da como resultado  
35 la producción de dos fotones de 0,511 MeV que pueden detectarse, por ejemplo, mediante cámaras de tomografía por emisión de positrones. Una lista preferida de radionúclidos adecuados es la siguiente:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{30}\text{P}$ ,  $^{34\text{m}}\text{Cl}$ ,  $^{38}\text{K}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{45}\text{Ti}$ ,  $^{49}\text{Cr}$ ,  $^{53}\text{Fe}$ ,  $^{57}\text{Ni}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{63}\text{Zn}$ ,  $^{88}\text{Ga}$ ,  $^{69}\text{Ge}$ ,  $^{78}\text{Sr}$ ,  $^{84}\text{Rb}$ ,  $^{95}\text{Ru}$ ,  $^{101}\text{Pd}$ ,  $^{106}\text{Ag}$ ,  $^{105}\text{Cd}$ ,  $^{112}\text{In}$ ,  $^{120}\text{Sb}$ ,  $^{126}\text{I}$ ,  $^{140}\text{Pr}$ ,  $^{141}\text{Nd}$ ,  $^{190\text{n}}\text{Ir}$ ,  $^{196}\text{Au}$ . De nuevo, para producir partículas marcadas con los radionúclidos anteriores a través de reacciones ( $\gamma$ , n) con el presente procedimiento, las partículas que van a irradiarse deben comprender como núcleo precursor un  
40 isótopo estable del mismo elemento que el radionúclido deseado, con un número másico superior en una unidad al número másico del radionúclido deseado.

El presente procedimiento permite así la producción de partículas radiomarcadas emisoras tanto  $\beta^-$  como  $\beta^+$ . Como cuestión de hecho, cuando se preparan partículas a partir de un elemento precursor y material portador dados, el elemento precursor puede incluir diferentes isótopos estables que se producen de manera natural de este elemento. Como  
45 resultado, tras la irradiación en el campo de irradiación de fotones, las partículas radiomarcadas emitirán radiaciones tanto  $\beta^-$  como  $\beta^+$ . Por tanto, se apreciará que el presente procedimiento permite la producción de partículas radiomarcadas que pueden utilizarse simultáneamente para fines terapéuticos y de formación de imágenes, permitiendo así el tratamiento de tumores y la observación del efecto. En relación con esto, resultan preferidos los elementos siguientes como precursores: Ga, Zn, Ge, Br, Kr, Mo, Pd, Cd, Sb, Nd, Er.  
50

Es necesario que la intensidad del rayo láser utilizado para producir el campo de irradiación por la interacción con los medios de conversión sea de suficiente energía de modo que los fotones, respectivamente los protones, producidos sean de suficiente energía para dirigir las reacciones ( $\gamma$ , n). Preferentemente, la intensidad del láser es de por lo menos  
55  $10^{19}$  W/cm<sup>2</sup>, más preferentemente de aproximadamente  $10^{20}$  W/cm<sup>2</sup> y superior.

Durante la irradiación, las partículas se colocan ventajosamente en un recipiente. El recipiente está compuesto preferentemente por un elemento ligero (por ejemplo, aluminio) para limitar la absorción por el propio recipiente de  
60 las radiaciones producidas.

La distribución de las partículas en las zonas que van a tratarse o analizarse depende del tamaño de las partículas. Un intervalo de tamaño preferido para las partículas es de entre 10 nm y 500  $\mu\text{m}$ , más preferentemente entre 1 y 100  $\mu\text{m}$ , dependiendo de la aplicación. Las partículas pueden ser de diversas formas, aunque resultan generalmente  
65 preferidas las partículas esféricas.

Para la utilización interna en pacientes, las partículas deben estar preferentemente en una forma que es insoluble en condiciones "in vivo", es decir en medios celulares. Si el elemento precursor (núclido estable) que va a activarse puede elaborarse en partículas de una forma química que es insoluble en medios celulares, entonces no es necesario el

material portador. Sin embargo, los núclidos precursores estables a menudo se combinan con frecuencia con material portador para formar partículas, en particular mediante encapsulación con material portador insoluble.

5 Según otro aspecto de la presente invención, un procedimiento para producir partículas radiomarcadas para utilización radiofarmacéutica interna comprende una primera etapa que consiste en proporcionar partículas que comprenden núclidos precursores y una etapa posterior que consiste en activar las partículas para obtener partículas radiomarcadas. La etapa de activación se realiza utilizando fotones bremsstrahlung, tal como se explicó anteriormente en la presente memoria.

10 En el presente procedimiento, las reacciones nucleares requeridas para activación de las partículas se inducen mediante el campo de irradiación producido mediante láser, eliminando así la necesidad de un reactor nuclear. Este procedimiento evita un aspecto particularmente limitativo de los procedimientos convencionales, en los que deben activarse las partículas radiomarcadas en reactores nucleares que se encuentran fuera de los hospitales. De hecho, con el presente procedimiento, la importante etapa de activación de la producción de partículas radiomarcadas puede llevarse a cabo fuera del lugar de utilización, puesto que los sistemas de láser actuales son muy adecuados para instalarse en hospitales. Esto tiene un impacto importante sobre los tipos de partículas radiomarcadas que pueden producirse, puesto que permite la producción de partículas radiomarcadas que comprenden radionúclidos que presentan un corto tiempo de semivida, y que no podían utilizarse anteriormente en hospitales alejados de reactores nucleares.

20 El procedimiento incluye ventajosamente otra etapa que consiste en suspender las partículas radiomarcadas en un medio acuoso apropiado para inyectarse en el cuerpo de un paciente, por ejemplo en un tumor y/o en una zona que va a analizarse.

25 Cuando se producen las partículas que van a irradiarse en un campo de fotones, los núclidos precursores se seleccionan en función de la aplicación deseada, tal como se ha explicado ya. Para la terapia del cáncer, los núclidos precursores utilizados para preparar las partículas son preferentemente isótopos estables de un elemento que se convertirán, a través de reacciones ( $\gamma$ , n), en radionúclidos emisores beta-. Para la formación de imágenes médicas nuclear, los núclidos precursores utilizados para preparar las partículas son preferentemente isótopos estables de un elemento que se convertirán, a través de reacciones ( $\gamma$ , n), en radionúclidos emisores  $\beta+$ . Además, las partículas pueden comprender como núclidos precursores una mezcla de isótopos estables, activándose parte de los isótopos para dar radionúclidos emisores  $\beta-$  y activándose parte de los isótopos para dar radionúclidos emisores  $\beta+$ .

30 Por consiguiente, la presente invención también propone una partícula radiomarcada para utilización radiofarmacéutica interna, tal como una nanopartícula o micropartícula, que comprende radionúclidos que emiten tanto rayos  $\beta-$  en un intervalo de energía adecuado para la terapia del cáncer como radionúclidos que emiten rayos  $\beta+$  en un intervalo de energía adecuado para la formación de imágenes médicas nuclear. Una partícula radiomarcada de este tipo que contiene emisores tanto de positrones como de negatrones permite la visualización de la ubicación de la partícula y proporciona simultáneamente el tratamiento terapéutico. La mezcla de radionúclidos en la micropartícula puede comprender radionúclidos emisores  $\beta-$  y  $\beta+$  de un mismo elemento, o de diferentes elementos. con respecto a los tipos de elementos adecuados para utilización farmacéutica interna, comprendiendo preferentemente los radionúclidos una mezcla de emisores  $\beta-$  seleccionados de la lista que comprende:  $^{70}\text{Ga}$ ,  $^{69}\text{Zn}$ ,  $^{75}\text{Ge}$ ,  $^{80}\text{Br}$ ,  $^{85\text{m}}\text{Kr}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{115}\text{Cd}$ ,  $^{122}\text{Sb}$ ,  $^{149}\text{Nd}$  y  $^{169}\text{Er}$ ; y emisores  $\beta+$  seleccionados de la lista que comprende:  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{63}\text{Zn}$ ,  $^{69}\text{Ge}$ ,  $^{78}\text{Br}$ ,  $^{79}\text{Kr}$ ,  $^{91}\text{Mo}$ ,  $^{101}\text{Pd}$ ,  $^{105,107}\text{Cd}$ ,  $^{120}\text{Sb}$ ,  $^{141}\text{Nd}$  y  $^{165}\text{Er}$ .

#### 45 **Breve descripción del dibujo**

La presente invención se describirá a continuación, a título de ejemplo, haciendo referencia al dibujo adjunto, en el que:

50 Figura 1: es un croquis de la configuración experimental utilizada para poner en práctica una forma de realización preferida del presente procedimiento.

#### 55 **Descripción detallada de una forma de realización preferida**

Se describirá a continuación con mayor detalle una forma de realización preferida de un procedimiento según la invención, en el que se producen partículas radiomarcadas utilizando una etapa de activación que implica la irradiación con fotones. El presente procedimiento comprende las dos etapas principales siguientes: (1) preparar partículas que comprenden núclidos precursores, y (2) irradiar las partículas en un campo de irradiación de fotones producido mediante láser para activarlas para dar partículas radiomarcadas.

##### I. Preparación de las partículas

65 Son conocidas partículas para la utilización farmacéutica como micropartículas, nanopartículas, microsferas, microcápsulas o perlas. Normalmente son de forma esférica y presentan dimensiones (diámetros medios) que oscilan entre 10 nm y 500  $\mu\text{m}$ .

## ES 2 337 786 T3

Para la utilización interna en pacientes, las partículas deben estar preferentemente en una forma que es insoluble en condiciones “*in vivo*”, es decir en medios celulares. Si las partículas que comprenden núclidos estables pueden elaborarse en partículas de una forma química que es insoluble en medios celulares, entonces no hay necesidad de material portador. Por ejemplo, no se requiere un vehículo para óxidos insolubles de los lantánidos y de otros metales predominantemente en el lado izquierdo del bloque de los metales de transición de la tabla periódica.

Sin embargo, en muchos casos los radionúclidos estables se combinan con material portador para formar las partículas. En particular, el recubrimiento y la encapsulación con el material portador pueden evitar la necesidad de compuestos de núclido precursor insolubles. Además, preferentemente se utiliza un material portador para la dilución del radionúclido o el ajuste de la densidad (particularmente con respecto a la de los medios celulares). El material portador puede basarse en polímeros, resinas poliméricas, albúmina, o materiales inorgánicos tales como por ejemplo vidrio. Frecuentemente, se preparan microesferas produciendo esferas del material portador y combinando el radionúclido con la esfera de material portador, por ejemplo, mediante complejación.

También pueden considerarse recubrimientos de partículas para materiales solubles (o incluso insolubles), mediante lo cual el recubrimiento debe ser insoluble y preferentemente presentar un espesor de entre 1 y 100  $\mu\text{m}$ , más preferentemente inferior a 20  $\mu\text{m}$ .

Se apreciará que puesto que un metal dado puede producirse de manera natural en dos o más formas isotópicas estables, una partícula preparada a partir de este metal (sin separación isotópica previa), para que comprenda como núclido precursor uno de estos isótopos estables, puede comprender también otros isótopos estables de este metal.

Se ha propuesto una variedad de procedimientos para producir microesferas y nanopartículas, y no se tratarán en detalle en la presente memoria. Puede utilizarse cualquier procedimiento que permita producir partículas que comprenden núclidos precursores combinados opcionalmente con material portador para la preparación de partículas para la producción de partículas radiomarcadas según el presente procedimiento.

De ahí que la expresión “partículas que comprenden núclidos precursores” se refiera en la presente memoria a cualquier partícula que comprende núclidos precursores, y en particular a: partículas de un núclido precursor en forma pura o de compuesto que es insoluble en medios celulares; partículas que están constituidas por núclidos precursores encapsulados en material portador; o partículas de material portador a las que se unen los núclidos precursores.

### II. Activación de las partículas

Según el presente procedimiento, tras la producción de las partículas que comprenden los núclidos precursores, estos últimos se activan mediante fotones bremsstrahlung generados por la interacción de un rayo láser sobre un objetivo metálico.

En la figura 1, está representada una configuración experimental para llevar a cabo la etapa de irradiación. Un rayo 10 láser de alta intensidad se enfoca sobre unos medios de conversión generalmente indicados como 12. Los propios medios 12 de conversión comprenden preferentemente dos partes de objetivo, más específicamente de dos láminas 14, resp. 16, de tántalo con un espesor de 50  $\mu\text{m}$  y 1 mm, respectivamente. El rayo 10 láser incide sobre la primera parte de objetivo 14. El ángulo de incidencia del rayo 10 láser es preferentemente inferior a 45° en polarización paralela, ya que esta geometría permite una alta absorción de luz láser en un plasma. La segunda parte de objetivo 16 se coloca detrás de la primera parte de objetivo 14 (con respecto al rayo láser incidente). Las partículas que comprenden los núclidos 18 precursores que van a activarse se colocan a granel en un recipiente 20, preferentemente realizado en aluminio, que está situado detrás de la segunda parte de objetivo 16.

El rayo 10 láser incidente se genera preferentemente por medio de un denominado láser de sobremesa. Parámetros preferidos del láser son los siguientes:

Energía del impulso láser: 1 J (1 Julio)

Longitud del impulso láser:  $50 \times 10^{-15}$  s (50 femtosegundos)

Intensidad del láser:  $10^{20}$  W/cm<sup>2</sup>

Diámetro del punto focal: 5  $\mu\text{m}^2$

El rayo 10 láser de alta intensidad produce un plasma relativista sobre la superficie de la primera parte de objetivo 14. Se aceleran los electrones del plasma hasta energías relativistas dentro del intenso campo láser. Estos electrones rápidos inciden sobre la segunda parte de objetivo 16, que actúa como un conversor bremsstrahlung eficaz. Como resultado, se produce un campo de irradiación de fotones bremsstrahlung de alta energía detrás de la segunda parte de objetivo 16 (ilustrado esquemáticamente mediante ondas  $\gamma$  en la figura 1), mediante lo cual se irradian las partículas

## ES 2 337 786 T3

18 con estos fotones bremsstrahlung. Con estos parámetros de funcionamiento del láser, pueden obtenerse fotones que presentan una energía de hasta 30 MeV y más.

5 Los fotones que inciden sobre las partículas inducen una reacción fotonuclear ( $\gamma, n$ ) en los núclidos precursores. De hecho, la absorción de radiación electromagnética de alta energía en forma de fotones de rayos gamma hace que el núcleo de un núclido precursor expulse un neutrón, dando como resultado la formación de un isótopo radiactivo. Como resultado, se obtienen partículas radiomarcadas.

10 Haciendo referencia más particular a los parámetros del rayo láser, la tasa de repetición de impulsos láser debe ser preferentemente tan alta como sea posible, por motivos de productividad. Actualmente, la tecnología láser ya permite lograr estos objetivos, pero con los desarrollos reales de la tecnología láser, debe ser posible pronto poner en práctica el presente procedimiento con sistemas de láser que presenten una tasa de repetición de impulsos superior a 10 Hz, mayor energía por disparo y probablemente mayor intensidad.

### 15 III. Elección del radionúclido

La elección del radionúclido depende de la utilización prevista de la partícula radiomarcada. Para radioterapia, el radionúclido debe presentar un espectro de radiación apropiado para tratar múltiples tumores de pequeños a grandes. 20 Generalmente, se utilizan emisores  $\beta^-$ . Para la formación de imágenes médicas nuclear, el radionúclido debe ser un emisor  $\beta^+$ , de modo que se producen rayos  $\gamma$  debido al proceso de aniquilación.

La tabla 1 proporciona una lista de núclidos emisores  $\beta^-$  preferidos que pueden producirse mediante reacciones ( $\gamma, n$ ) y que son de interés para la terapia del cáncer. Estos núclidos (segunda columna) pueden obtenerse irradiando 25 partículas que comprenden como núclidos precursores un isótopo estable indicado en la primer columna (el isótopo precursor está subrayado; también se indica entre paréntesis el porcentaje de abundancia de este isótopo). También se indican la semivida, los rayos  $\beta^-$  principales y los rayos  $\gamma$  principales, con sus respectivas probabilidades de emisión.

30  
35  
TABLA 1  
*Lista de emisores  $\beta^-$*

| Precursor(es) de isótopo(s) estable(s)        | Núclido           | Semivida  | $\beta^-$ principal (MeV) | $\gamma$ principal |
|---|-------------------|-----------|---------------------------|--------------------|
| <u><sup>69,71</sup>Ga</u> (40%)               | <sup>70</sup> Ga  | 21,14 min | 1,7 (99%)                 | 1,04 MeV (0,6%)    |
| <u><sup>70,72-74,76</sup>Ge</u> (7%)          | <sup>75</sup> Ge  | 1,38 h    | 1,2 (87%)                 | 265 keV (13%)      |
| <u><sup>79,81</sup>Br</u> (49%)               | <sup>80</sup> Br  | 18 min    | 2 (84%)                   | 612 keV (7%)       |
| <u><sup>74,76-78,80,82</sup>Se</u> (9%)       | <sup>51</sup> Se  | 18,45 min | 1,6 (98%)                 | 276 keV (0,8%)     |
|   | <sup>81m</sup> Se | 57,8 min  | 1,2 (0,06%)               | 103 keV (13%)      |
| <u><sup>78,80,82-84,86</sup>Kr</u> (17%)      | <sup>85m</sup> Kr | 4,4 h     | 0,84 (79%)                | 151 keV (75%)      |
| <u><sup>85,87</sup>Rb</u> (29%)               | <sup>88</sup> Rb  | 18,6 d    | 1,7 (91%)                 | 1,1 MeV (8%)       |
| <u><sup>94-98,100</sup>Mo</u> (10%)           | <sup>99</sup> Mo  | 2,75 d    | 1,2 (82%)                 | 739 keV (12%)      |
| <u><sup>98-102,104</sup>Ru</u> (19%)          | <sup>103</sup> Ru | 39,26 d   | 0,225 (90%)               | 497 keV (89%)      |
| <u><sup>107,109</sup>Ag</u> (48%)             | <sup>108</sup> Ag | 2,37 min  | 1,6 (96%)                 | 633 keV (0,2%)     |
| <u><sup>102,104-106,108,110</sup>Pd</u> (12%) | <sup>109</sup> Pd | 13,7 d    | 1,03 (99%)                | 311 keV (0,03%)    |

# ES 2 337 786 T3

TABLA 1 (continuación)

| 5  | Precursor(es) de isótopo(s) estable(s)      | Núclido            | Semivida | $\beta^-$ principal (MeV) | $\gamma$ principal |
|----|---|--------------------|----------|---------------------------|--------------------|
|    |   | $^{109m}\text{Pd}$ | 4,7 min  | -                         | 189 keV (48%)      |
|    | $^{113,116}\text{In}$ (96%)                 | $^{114m}\text{In}$ | 49,51 d  | 0,35 (4%)                 | 190 keV (15%)      |
| 10 | $^{106,108,110,116}\text{Cd}$ (7%)          | $^{115}\text{Cd}$  | 2,23 d   | 1,1 (63%)                 | 527 keV (27%)      |
|    | $^{112,114,119,122,124}\text{Sn}$ (5%)      | $^{121}\text{Sn}$  | 1,13 d   | 0,383 (100%)              | -                  |
| 15 | $^{121,123}\text{Sb}$ (43%)                 | $^{122}\text{Sb}$  | 2,72 d   | 1,4 (66%)                 | 564 keV (70%)      |
|    | $^{120,122,126,128,130}\text{Te}$ (32%)     | $^{127}\text{Te}$  | 9,35 h   | 0,694 (99%)               | 498 keV (1%)       |
|    |   | $^{129}\text{Te}$  | 69 min   | 1,5 (89%)                 | 459 (7%)           |
| 20 | $^{124,126,128,132,134,136}\text{Xe}$ (10%) | $^{133}\text{Xe}$  | 5,24 d   | 0,346 (99%)               | 81 keV (37%)       |
|    |   | $^{135}\text{Xe}$  | 9,14 h   | 0,908 (95%)               | 250 keV (90%)      |
|    | $^{136,138,140,142}\text{Ce}$ (11%)         | $^{141}\text{Ce}$  | 32,5 d   | 0,436 (70%)               | 145 keV (48%)      |
| 25 | $^{142,146,148,150}\text{Nd}$ (5%)          | $^{147}\text{Nd}$  | 10,98 d  | 0,804 (81%)               | 531 keV (13%)      |
|    |   | $^{149}\text{Nd}$  | 1,73 h   | 1,5 (28%)                 | 211 keV (25%)      |
|    | $^{144,147,150,154}\text{Sm}$ (23%)         | $^{153}\text{Sm}$  | 1,93 d   | 0,713 (43%)               | 103 keV (28%)      |
| 30 | $^{151,153}\text{Eu}$ (53%)                 | $^{152m}\text{Eu}$ | 9,31 h   | 1,9 (68%)                 | 841 keV (15%)      |
|    | $^{152,154,158,160}\text{Gd}$ (22%)         | $^{159}\text{Gd}$  | 18,5 h   | 0,974 (62%)               | 363 keV (10%)      |
|    | $^{162,164,166,168,170}\text{Er}$ (15%)     | $^{169}\text{Er}$  | 9,4 d    | 0,352 (58%)               | -                  |
| 35 | $^{168,170,170,176}\text{Yb}$ (13%)         | $^{175}\text{Yb}$  | 4,2 d    | 0,467 (87%)               | 396 keV (7%)       |
|    | $^{175,176}\text{Lu}$ (3%)                  | $^{176m}\text{Lu}$ | 3,74 h   | 1,2 (60%)                 | 88 keV (9%)        |
| 40 | $^{180,182,184,186}\text{W}$ (28%)          | $^{185}\text{W}$   | 75 d     | 0,432 (99%)               | 125 keV (0,02%)    |
|    | $^{185,187}\text{Re}$ (63%)                 | $^{186}\text{Re}$  | 3,72 d   | 1,1 (74%)                 | 137 keV (8%)       |
|    | $^{184,186,190,192}\text{Os}$ (41%)         | $^{191}\text{Os}$  | 15,4 d   | 0,141 (100%)              | 129 keV (29%)      |
| 45 | $^{191,193}\text{Ir}$ (63%)                 | $^{192}\text{Ir}$  | 73,83 d  | 0,672 (48%)               | 316 keV (83%)      |
|    | $^{190,192,194,196,198}\text{Pt}$ (7%)      | $^{197}\text{Pt}$  | 19,89 h  | 0,641 (81%)               | 77 keV (17%)       |
|    |   | $^{197m}\text{Pt}$ | 1,97 h   | 0,709 (3%)                | 346 keV (11%)      |

50

La tabla 2 proporciona una lista de núclidos emisores  $\beta^+$  preferidos que pueden producirse mediante reacciones ( $\gamma$ , n) y que son de interés para la formación de imágenes médicas nuclear. Estos núclidos (segunda columna) pueden obtenerse irradiando partículas que comprenden como núclidos precursores un isótopo estable indicado en la primera columna (también se indica entre paréntesis el porcentaje de abundancia de este isótopo). También se indican la semivida, los rayos  $\beta^+$  principales (la probabilidad de emisión indicada entre paréntesis) y el umbral para la reacción ( $\gamma$ , n).

60

65

# ES 2 337 786 T3

TABLA 2

*Lista de emisores ( $\beta^+$ ) de positrones*

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

| Precursor de isótopo(s) estable(s) | Núclidos                  | Semivida | $\beta^+$ principal (MeV) | Umbral para la reacción ( $\gamma, n$ ) (MeV) |
|------------------------------------|---------------------------|----------|---------------------------|---|
| $^{12}\text{C}$ (99%)              | $^{11}\text{C}$           | 20,4 min | 1,98 (100%)               | 18  |
| $^{14}\text{N}$ (99%)              | $^{13}\text{N}$           | 10 min   | 2,22 (100%)               | 15  |
| $^{16}\text{O}$ (99%)              | $^{15}\text{O}$           | 2 min    | 2,75 (100%)               | 17  |
| $^{19}\text{F}$ (100%)             | $^{18}\text{F}$           | 1,8 h    | 1,65 (100%)               | 10  |
| $^{31}\text{P}$ (100%)             | $^{30}\text{P}$           | 2,5 min  | 4,2 (100%)                | 12,3  |
| $^{35}\text{Cl}$ (76%)             | $^{34\text{m}}\text{Cl}$  | 32 min   | 3,5 (28%)<br>2,3 (24%)    | 12,6  |
| $^{39}\text{K}$ (93%)              | $^{38}\text{K}$           | 7,64 min | 3,7 (99%)                 | 13,1  |
| $^{45}\text{Sc}$ (100%)            | $^{44}\text{Sc}$          | 3,93 h   | 2,5 (99%)                 | 11,3  |
| $^{46}\text{Ti}$ (8%)              | $^{45}\text{Ti}$          | 3,1 h    | 2,1 (100%)                | 13,2  |
| $^{50}\text{Cr}$ (4%)              | $^{49}\text{Cr}$          | 42 min   | 2,47 (52%)<br>2,54 (37%)  | 13,0  |
| $^{54}\text{Fe}$ (6%)              | $^{53}\text{Fe}$          | 8,5 m    | 3,74 (58%)<br>3,37 (39%)  | 13,4  |
| $^{58}\text{Ni}$ (68%)             | $^{57}\text{Ni}$          | 1,5 d    | 1,87 (34%)                | 12,2  |
| $^{63}\text{Cu}$ (69%)             | $^{62}\text{Cu}$          | 9,7 min  | 3,9 (99%)                 | 10,9  |
| $^{65}\text{Cu}$ (31%)             | $^{64}\text{Cu}$          | 12,7 h   | 0,578 (40%)               | 9,9   |
| $^{64}\text{Zn}$ (49%)             | $^{63}\text{Zn}$          | 38,5 min | 3,37 (84%)                | 11,9  |
| $^{69}\text{Ga}$ (60%)             | $^{68}\text{Ga}$          | 1,1 h    | 2,92 (97%)                |   |
| $^{70}\text{Ge}$ (21%)             | $^{69}\text{Ge}$          | 1,6 d    | 2,23 (31%)<br>1,12 (37%)  | 11,5  |
| $^{79}\text{Br}$ (49%)             | $^{78}\text{Br}$          | 6,46 min | 3,6 (86%)                 |   |
| $^{85}\text{Rb}$ (72%)             | $^{84}\text{Rb}$          | 33 d     | 1,8 (68%)                 | 10,5  |
| $^{98}\text{Ru}$ (6%)              | $^{95}\text{Ru}$          | 1,6 h    | 2,26 (37%)<br>1,13 (25%)  |   |
| $^{102}\text{Pd}$ (1%)             | $^{101}\text{Pd}$         | 8,5 h    | 1,8 (57%)<br>1,2 (22%)    | 10,6  |
| $^{107}\text{Ag}$ (52%)            | $^{106}\text{Ag}$         | 24 min   | 2,97 (83%)<br>2,45 (16%)  | 9,6   |
| $^{106}\text{Cd}$ (1,2%)           | $^{105}\text{Cd}$         | 55 min   | 2,71 (54%)<br>1,10 (50%)  | 10,6  |
| $^{113}\text{In}$ (4%)             | $^{112}\text{In}$         | 15 min   |                           | 9,4   |
| $^{121}\text{Sb}$ (57%)            | $^{120}\text{Sb}$         | 15,9 min | 2,68 (98%)                | 9,2   |
| $^{127}\text{I}$ (100)             | $^{126}\text{I}$          | 13 d     | 0,826 (32%)               | 9,1   |
| $^{141}\text{Pr}$ (100%)           | $^{140}\text{Pr}$         | 3,4 m    | 3,39 (99%)                | 9,4   |
| $^{142}\text{Nd}$ (27%)            | $^{141}\text{Nd}$         | 2,5 h    | 1,81 (98%)                | 9,8   |
| $^{191}\text{Ir}$ (37%)            | $^{190\text{m}}\text{Ir}$ | 3,1 h    | 0,470 (94%)               |   |
| $^{197}\text{Au}$ (100%)           | $^{196}\text{Au}$         | 6,18 d   | 1,1 (67%)                 | 8,1   |

55

El presente procedimiento permite así la producción de partículas radiomarcadas que comprenden un radionúclido presentado en la tabla 1 ó 2. Una partícula radiomarcada de este tipo se obtiene mediante: (1) preparar una partícula que comprende un núclido precursor estable indicado en la primera columna de las tablas (generalmente que presenta un número másico superior en una unidad al radionúclido); y (2) activar la partícula en un campo de irradiación de fotones producido por la interacción de un rayo láser sobre un objetivo sólido.

60

Se apreciará que cuando se irradian dos isótopos estables de un mismo elemento con fotones, puede convertirse un isótopo en un radionúclido emisor  $\beta^-$  mientras que el otro isótopo se convierte en un radionúclido emisor  $\beta^+$ .

65

De ahí que cuando las partículas comprenden una mezcla de tales isótopos precursores, el presente procedimiento permite la producción de partículas radiomarcadas que emiten simultáneamente rayos  $\beta^-$  y  $\beta^+$ , de modo que pueden utilizarse tanto para la terapia del cáncer como para la obtención de imágenes médicas mediante resonancia magnética nuclear (diagnóstico o localización espacial).

## ES 2 337 786 T3

La tabla 3 proporciona una lista de elementos preferidos que permiten la producción simultánea de emisores de  $\beta^-$  y  $\beta^+$  a través de reacciones ( $\gamma, n$ ). La primera columna proporciona dos isótopos precursores de un mismo elemento (% de abundancia entre paréntesis), y los radionúclidos producidos mediante reacciones ( $\gamma, n$ ) se facilitan en la segunda columna. Las semividas de estos radionúclidos se indican en la última columna.

TABLA 3

*Lista de emisores  $\beta^+$  y  $\beta^-$  que pueden producirse simultáneamente a partir de diferentes isótopos de un mismo elemento con el presente procedimiento*

| Precursor de isótopo(s) estable(s)                     | Radionúclidos   | Semivida             |
|--|---|----------------------|
| $^{69}\text{Ga}$ (60%),<br>$^{71}\text{Ga}$ (40%)      | $^{68}\text{Ga}$ ( $\beta^+$ ),<br>$^{70}\text{Ga}$ ( $\beta^-$ )         | 1,1 h<br>21 min      |
| $^{64}\text{Zn}$ (49%),<br>$^{70}\text{Zn}$ (0,6%)     | $^{63}\text{Zn}$ ( $\beta^+$ ),<br>$^{69}\text{Zn}$ ( $\beta^-$ )         | 38 min<br>56 min     |
| $^{70}\text{Ge}$ (21%),<br>$^{76}\text{Ge}$ (7%)       | $^{69}\text{Ge}$ ( $\beta^+$ ),<br>$^{75}\text{Ge}$ ( $\beta^-$ )         | 1,6 d<br>1,4 h       |
| $^{79}\text{Br}$ (51%),<br>$^{81}\text{Br}$ (49%)      | $^{78}\text{Br}$ ( $\beta^+$ ),<br>$^{80}\text{Br}$ ( $\beta^-$ )         | 6 min<br>18 min      |
| $^{80}\text{Kr}$ (2%),<br>$^{86}\text{Kr}$ (17%)       | $^{79}\text{Kr}$ ( $\beta^+$ ),<br>$^{85\text{m}}\text{Kr}$ ( $\beta^-$ ) | 1,5 d<br>4,5 h       |
| $^{92}\text{Mo}$ (15%),<br>$^{100}\text{Mo}$ (10%)     | $^{91}\text{Mo}$ ( $\beta^+$ ),<br>$^{99}\text{Mo}$ ( $\beta^-$ )         | 15,5 m<br>2,75 d     |
| $^{102}\text{Pd}$ (1%),<br>$^{110}\text{Pd}$ (13%)     | $^{101}\text{Pd}$ ( $\beta^+$ )<br>$^{109}\text{Pd}$ ( $\beta^-$ )        | 8,5 h<br>13,7 h      |
| $^{106,108}\text{Cd}$ (1%)<br>$^{116}\text{Cd}$ (7,5%) | $^{105,107}\text{Cd}$ ( $\beta^+$ )<br>$^{115}\text{Cd}$ ( $\beta^-$ )    | 55 m, 6,5 h<br>2,2 d |
| $^{121}\text{Sb}$ (57%)<br>$^{123}\text{Sb}$ (43%)     | $^{120}\text{Sb}$ ( $\beta^+$ )<br>$^{122}\text{Sb}$ ( $\beta^-$ )        | 15,9 min<br>2,7 d    |
| $^{142}\text{Nd}$ (27%)<br>$^{150}\text{Nd}$ (6%)      | $^{141}\text{Nd}$ ( $\beta^+$ )<br>$^{149}\text{Nd}$ ( $\beta^-$ )        | 2,5 h<br>1,7 h       |
| $^{166}\text{Er}$ (34%)<br>$^{170}\text{Er}$ (15%)     | $^{165}\text{Er}$ ( $\beta^+$ )<br>$^{169}\text{Er}$ ( $\beta^-$ )        | 10,4 h<br>9,4 d      |

La partícula producida según el presente procedimiento puede comprender así una combinación de dos radionúclidos diferentes (del mismo elemento o de elementos diferentes); un radionúclido para producir una radiación  $\beta^-$  óptima para terapia y el otro para producir radiación  $\beta^+$  óptima para diagnóstico o localización espacial. Esto puede lograrse fácilmente preparando las partículas a partir de las dos clases apropiadas de núclidos precursores.

## ES 2 337 786 T3

### REIVINDICACIONES

5 1. Partícula radiomarcada para la utilización radiofarmacéutica interna, tal como una nanopartícula o micropartícula, que comprende tanto radionúclidos emisores  $\beta^-$  adecuados para la terapia del cáncer como radionúclidos emisores  $\beta^+$  adecuados para la formación de imágenes médicas nuclear.

10 2. Partícula radiomarcada según la reivindicación 1, que comprende un radionúclido emisor  $\beta^-$  seleccionado de entre la lista que comprende:  $^{70}\text{Ga}$ ,  $^{69}\text{Zn}$ ,  $^{75}\text{Ge}$ ,  $^{80}\text{Br}$ ,  $^{85\text{m}}\text{Kr}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{115}\text{Cd}$ ,  $^{122}\text{Sb}$ ,  $^{149}\text{Nd}$  y  $^{169}\text{Er}$ ; y un radionúclido emisor  $\beta^+$  seleccionado de entre la lista que comprende  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{63}\text{Zn}$ ,  $^{69}\text{Ge}$ ,  $^{78}\text{Br}$ ,  $^{79}\text{Kr}$ ,  $^{91}\text{Mo}$ ,  $^{101}\text{Pd}$ ,  $^{105,107}\text{Cd}$ ,  $^{120}\text{Sb}$ ,  $^{141}\text{Nd}$  y  $^{165}\text{Er}$ .

15 3. Partícula radiomarcada según la reivindicación 1, que comprende una pareja de radionúclidos emisores  $\beta^-$  y  $\beta^+$  del mismo elemento.

4. Partícula radiomarcada según la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que las dimensiones de dichas partículas están en el intervalo de 10 nm a 500  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 1 a 100  $\mu\text{m}$ .

20 5. Partícula radiomarcada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dichos radionúclidos se combinan con material portador.

6. Partícula radiomarcada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dichas partículas son insolubles en medios celulares.

25 7. Procedimiento para activar micro- y/o nanopartículas para la utilización radiofarmacéutica interna, comprendiendo dichas partículas núclidos precursores que van a activarse, **caracterizado** porque presenta

la dirección de un rayo láser de alta intensidad sobre unos medios de conversión para producir un campo de irradiación de fotones bremsstrahlung; y

30 la irradiación de dichas partículas que comprenden núclidos precursores en dicho campo de irradiación de fotones bremsstrahlung para activar dichos núclidos precursores, obteniéndose así las partículas radiomarcadas.

35 8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque dichos medios de conversión incluyen un objetivo metálico.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque dichos medios de conversión comprenden una primera parte de objetivo sobre la que se enfoca dicho rayo láser y una segunda parte de objetivo detrás de la primera parte de objetivo que actúa como convertidor de fotones bremsstrahlung.

40 10. Procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, **caracterizado** porque dicho objetivo metálico, respectivamente las partes de objetivo, están realizadas por tántalo, wolframio, platino o cobre.

45 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, **caracterizado** porque cada partícula comprende como núclido precursor un isótopo estable seleccionado de un elemento seleccionado de entre el grupo que comprende Ag, Au, Br, C, Cd, Ce, Cl, Cr, Cu, Er, Eu, F, Fe, Ga, Gd, Ge, I, In, Ir, K, Kr, Lu, Mo, N, Nd, Ni, O, Os, P, Pd, Pr, Pt, Rb, Re, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Te, Ti, W, Xe, Yb, Zn, o combinaciones de los mismos.

50 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, **caracterizado** porque dichas partículas radiomarcadas activadas comprenden radionúclidos seleccionados de entre el grupo que comprende:  $^{70}\text{Ga}$ ,  $^{75}\text{Ge}$ ,  $^{80}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Se}$ ,  $^{81\text{m}}\text{Se}$ ,  $^{85\text{m}}\text{Kr}$ ,  $^{86}\text{Rb}$ ,  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{103}\text{Ru}$ ,  $^{108}\text{Ag}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{109\text{m}}\text{Pd}$ ,  $^{114\text{m}}\text{In}$ ,  $^{115}\text{Cd}$ ,  $^{121}\text{Sn}$ ,  $^{122}\text{Sb}$ ,  $^{127}\text{Te}$ ,  $^{129}\text{Te}$ ,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{135}\text{Xe}$ ,  $^{141}\text{Ce}$ ,  $^{147}\text{Nd}$ ,  $^{149}\text{Nd}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{152\text{m}}\text{Eu}$ ,  $^{159}\text{Gd}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{175}\text{Yb}$ ,  $^{176\text{m}}\text{Lu}$ ,  $^{185}\text{W}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{191}\text{Os}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{197}\text{Pt}$ ,  $^{197\text{m}}\text{Pt}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{30}\text{P}$ ,  $^{34\text{m}}\text{Cl}$ ,  $^{38}\text{K}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{45}\text{Ti}$ ,  $^{49}\text{Cr}$ ,  $^{53}\text{Fe}$ ,  $^{57}\text{Ni}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{63}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{69}\text{Ge}$ ,  $^{78}\text{Br}$ ,  $^{84}\text{Rb}$ ,  $^{95}\text{Ru}$ ,  $^{101}\text{Pd}$ ,  $^{106}\text{Ag}$ ,  $^{105}\text{Cd}$ ,  $^{112}\text{In}$ ,  $^{120}\text{Sb}$ ,  $^{126}\text{I}$ ,  $^{140}\text{Pr}$ ,  $^{141}\text{Nd}$ ,  $^{190\text{n}}\text{Ir}$ ,  $^{196}\text{Au}$ , o combinaciones de los mismos.

55 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, **caracterizado** porque dicho rayo láser que incide sobre dichos medios de conversión presenta una intensidad de por lo menos  $10^{19}$  W/cm<sup>2</sup>, preferentemente de aproximadamente  $10^{20}$  W/cm<sup>2</sup> y superior.

60 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, **caracterizado** porque dichas partículas están en una forma química que es insoluble en medios celulares.

65 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, **caracterizado** porque cada una de dichas partículas que van a activarse son partículas de un isótopo estable en una forma química que es insoluble en medios celulares.

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, **caracterizado** porque dichas partículas que comprenden núclidos precursores se forman combinando núclidos precursores con material portador.

## ES 2 337 786 T3

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, **caracterizado** porque cada una de dichas partículas comprende un núclido precursor estable que se activará en un radionúclido emisor  $\beta^-$  así como otro núclido precursor estable que se activará en un radionúclido emisor  $\beta^+$ .

5 18. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado** porque cada partícula que va a activarse comprende un núclido precursor seleccionado de entre la lista que comprende:  $^{71}\text{Ga}$ ,  $^{70}\text{Zn}$ ,  $^{76}\text{Ge}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ,  $^{86}\text{Kr}$ ,  $^{100}\text{Mo}$ ,  $^{110}\text{Pd}$ ,  $^{116}\text{Cd}$ ,  $^{123}\text{Sb}$ ,  $^{150}\text{Nd}$  y  $^{170}\text{Er}$ ; y un núclido precursor seleccionado de entre la lista que comprende:  $^{69}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Zn}$ ,  $^{70}\text{Ge}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ,  $^{80}\text{Kr}$ ,  $^{92}\text{Mo}$ ,  $^{102}\text{Pd}$ ,  $^{106,108}\text{Cd}$ ,  $^{121}\text{Sb}$ ,  $^{142}\text{Nd}$  y  $^{166}\text{Er}$ .

10 19. Procedimiento según la reivindicación 17, **caracterizado** porque cada partícula que va a activarse comprende parejas de núclidos precursores seleccionados de entre la lista siguiente: ( $^{69}\text{Ga}$ ;  $^{71}\text{Ga}$ ), ( $^{64}\text{Zn}$ ;  $^{70}\text{Zn}$ ), ( $^{70}\text{Ge}$ ;  $^{76}\text{Ge}$ ), ( $^{79}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ), ( $^{80}\text{Kr}$ ,  $^{86}\text{Kr}$ ), ( $^{92}\text{Mo}$ ,  $^{100}\text{Mo}$ ), ( $^{102}\text{Pd}$ ,  $^{110}\text{Pd}$ ), ( $^{106,108}\text{Cd}$ ,  $^{116}\text{Cd}$ ), ( $^{121}\text{Sb}$ ,  $^{123}\text{Sb}$ ), ( $^{142}\text{Nd}$ ,  $^{150}\text{Nd}$ ) y ( $^{166}\text{Er}$ ,  $^{170}\text{Er}$ ).

15 20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 19, **caracterizado** porque las dimensiones de dichas partículas están en el intervalo de 10 nm a 500  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 1 a 100  $\mu\text{m}$ .

21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 20, **caracterizado** porque dichas partículas que comprenden núclidos precursores se colocan en un recipiente durante la irradiación.

20 22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 21, **caracterizado** porque se lleva a cabo en el lugar de utilización de dichas partículas radiomarcadas.

23. Procedimiento para producir partículas radiomarcadas para la utilización radiofarmacéutica interna, que comprende las etapas que consisten en:

25 proporcionar las partículas que comprenden núclidos precursores; y

activar dichas partículas para obtener las partículas radiomarcadas;

30 **caracterizado** porque dicha etapa de activación se lleva a cabo según el procedimiento reivindicado según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 22.

24. Procedimiento según la reivindicación 23, **caracterizado** porque presenta la etapa que consiste en suspender las partículas radiomarcadas en un medio acuoso apropiado para inyección en el cuerpo de un paciente.

35 25. Partícula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su utilización como medicamento.

40

45

50

55

60

65

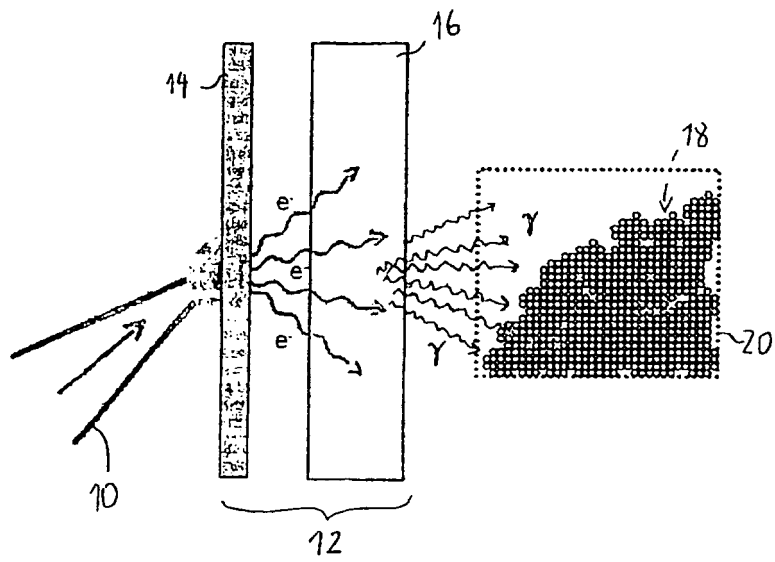


Fig 1