

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum

Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum

24. Januar 2013 (24.01.2013)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/010686 A1(51) Internationale Patentklassifikation:
G21G 1/00 (2006.01)

(74) Anwalt: WINTER BRANDL FÜRNISS HÜBNER RÖSS KAISER POLTE - PARTNERSCHAFT; Alois-Steinecker-Str. 22, 85354 Freising (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/056644

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 12. April 2012 (12.04.2012)

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

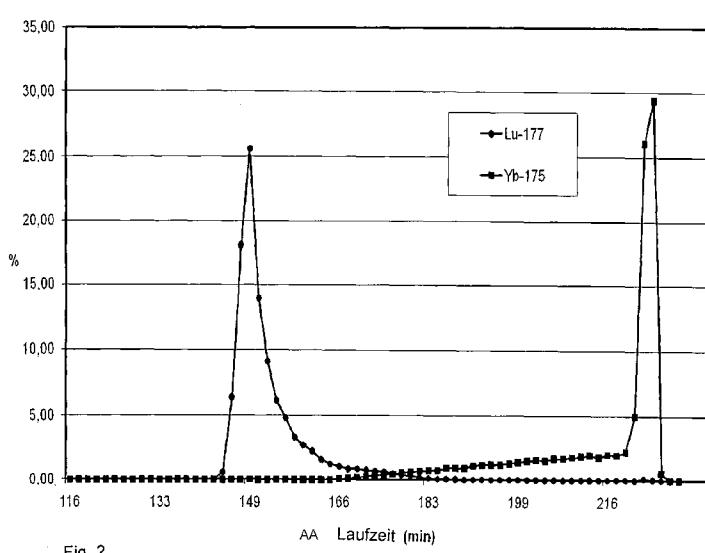
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 10 2011 051 868.1 15. Juli 2011 (15.07.2011) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ITM ISOTOPEN TECHNOLOGIEN MÜNCHEN AG [DE/DE]; Lichtenbergstr. 1, 85748 Garching (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MARX, Sebastian [DE/DE]; Alte Poststr. 29, 85356 Freising (DE). HARFENSTELLER, Mark [DE/DE]; Berglstr. 2b, 85716 Unterschleißheim (DE). ZHERNOSEKOV, Konstantin [DE/DE]; Berliner Straße 36, 80805 München (DE). NIKULA, Tuomo [FI/DE]; Friedrich-Ebert-Str. 16, 85521 Ottobrunn (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite](54) Title: METHOD FOR PRODUCING CARRIER-FREE HIGHLY PURE ^{177}Lu COMPOUNDS AND CARRIER-FREE ^{177}Lu COMPOUNDS(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG TRÄGERFREIER HOCHREINER ^{177}Lu -VERBINDUNGEN SOWIE TRÄGERFREIE ^{177}Lu -VERBINDUNGEN

AA run time (min)

(57) Abstract: The present invention relates to a column chromatography method for producing carrier-free, highly pure ^{177}Lu compounds for medical purposes. In the method according to the invention, a cation exchanger and a suitable complexing agent are used. The method according to the invention for the first time permits for carrier-free, highly pure ^{177}Lu compounds to be made available in highly pure form in milligram amounts for pharmaceutical-medical purposes from ^{176}Yb compounds which are irradiated with thermal neutrons, wherein the radionuclides ^{177}Lu and ^{176}Yb are present for the purification in a mass ratio of approximately $1:10^2$ to $1:10^{10}$.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein säulenchromatographisches Verfahren zur Herstellung trägerfreier, hochreiner ^{177}Lu -Verbindungen für medizinische Zwecke. Bei dem erfundungsgemäßen Verfahren kommen ein Kationenaustauscher und ein geeigneter Komplexbildner zum Einsatz. Mit dem erfundungsgemäßen Verfahren ist

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

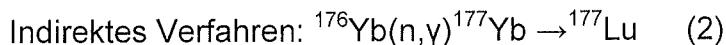
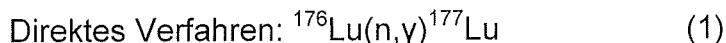
es erstmals möglich, aus mit thermischen Neutronen bestrahlten ^{176}Yb -Verbindungen, wobei die Radionuklide ^{177}Lu und ^{176}Yb für die Aufreinigung in einem Massenverhältnis von ca. $1:10^2$ bis $1:10^{10}$ vorliegen, trägerfreie, hochreine ^{177}Lu -Verbindungen in Milligrammengen für pharmazeutisch-medizinische Zwecke in hochreiner Form zur Verfügung zu stellen.

Beschreibung**Verfahren zur Herstellung trägerfreier hochreiner ^{177}Lu -Verbindungen sowie
trägerfreie ^{177}Lu -Verbindungen**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung im Wesentlichen trägerfreier hochreiner ^{177}Lu -Verbindungen für medizinische Zwecke, und/oder diagnostische Zwecke, gemäß Anspruch 1 und Anspruch 10 sowie eine trägerfreie ^{177}Lu -Verbindung gemäß Anspruch 12.

Durch erfolgversprechende klinische Ansätze in der Radionuklidtherapie sowie – diagnostik wächst die Nachfrage nach dem Reaktornuklid ^{177}Lu weltweit. Als niederenergetischer β -Strahler mit einer relativ kurzen Halbwertszeit von $T_{1/2} = 6,71$ Tagen bildet ^{177}Lu ein ausgezeichnetes Vehikel zur gezielten Deponierung großer Energiemengen in kleinen Volumina. Diese physikalischen Eigenschaften werden in Form der Radioimmun- und Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie mit vielversprechenden Ergebnissen vorwiegend in der Onkologie insbesondere zur Behandlung und Diagnose von Tumoren eingesetzt.

^{177}Lu kann bekanntlich durch folgende Kernreaktionen erzeugt werden:



Die Kernreaktion (1) stellt eine Neutroneneinfangreaktion an ^{176}Lu dar, welche in letzter Konsequenz zu geträgertem ^{177}Lu (^{177}Lu carrier added [^{177}Lu c.a.]) und dadurch zu begrenzter Produktqualität in Form von deutlich geringerer spezifischer Aktivität führt. Dadurch ist bei der Markierung von Biomolekülen mit ^{177}Lu die pro Menge an Biomolekül gebundene Aktivität deutlich geringer. Dies führt bei begrenzter Rezeptorzahl auf der Tumoroberfläche zu schlechteren Therapieergebnissen oder Nebenwirkungen. Durch die Bestrahlung von ^{176}Lu wird zusätzlich das in medizinischer und strahlenschutztechnischer Hinsicht unerwünschte, langlebige metastabile Radionuklid ^{177m}Lu ($T_{1/2} = 160,1$ d) erzeugt. Der Anteil des ^{177m}Lu kann je nach

Bestrahlungsparameter bis zu 0,1 % der ^{177}Lu -Aktivität betragen. Im Hinblick auf die Anwendung am Menschen und angesichts der hohen zu produzierenden Gesamtaktivitäten ist diese Verunreinigung kritisch zu sehen. Im Rahmen der Behandlungen besteht ein anhaltendes erhöhtes Risiko der $^{177\text{m}}\text{Lu}$ -Freisetzung in die Umwelt, bedingt durch die lange Halbwertszeit des Nuklids und die renale Ausscheidung von mit den Lu-Isotopen behandelten Patienten. Somit steht der Verbraucher in der Klinik vor dem Problem der sicheren Handhabung und Entsorgung der Restmengen eines langlebigen Nuklids, welches durch die in Kliniken übliche Lagerung der radioaktiven Abfälle kaum zu lösen ist.

Wie eingangs erwähnt, weist derzeit auf dem Markt erhältliches, geträgeretes ^{177}Lu diverse Nachteile gegenüber demträgerfreien ^{177}Lu auf. Durch die bisher bessere Verfügbarkeit des ^{177}Lu c.a. wird dieses trotz seiner Nachteile von vielen Kliniken dennoch bevorzugt.

Das derzeit auf dem Markt erhältliche ^{177}Lu wird im Wesentlichen von drei Anbietern vertrieben. Sämtliche Anbieter produzieren ^{177}Lu über dieselbe Route, nämlich über obige Kernreaktion (1) direkt aus ^{176}Lu .

Dies führt zu den erwähnten Problemen.

Die attraktivere, medizinisch und kommerziell sinnvollere aber technisch anspruchsvollere Option ist somit die Herstellung vonträgerfreiem ^{177}Lu über die indirekte Kernreaktion (2). Eine derartige Kernreaktion kann beispielsweise an Hochfluss-Neutronenquellen genutzt werden, umträgerfreies ^{177}Lu herzustellen. Durch die Bestrahlung von ^{176}Yb wird das kurzlebige Radioisotop ^{177}Yb ($T\frac{1}{2} = 1.9 \text{ h}$) erzeugt, welches zu ^{177}Lu zerfällt.

In diesem Fall ist das erwünschte Nuklid ^{177}Lu ein Nuklid eines anderen Elements als das Element des Targetnuklids ^{176}Yb und kann daher chemisch inträgerfreier Form ($^{177}\text{Lu no carrier added}$ [$^{177}\text{Lu n.c.a.}$]) isoliert werden, sofern eine quantitative Abtrennung von Yb-Nukliden möglich ist. Da durch den Zerfall des Nuklids ^{177}Yb kein $^{177\text{m}}\text{Lu}$ entsteht, kann das ^{177}Lu mit einer sehr hohen radioisomerischen und radionuklidischen Reinheit hergestellt werden.

Der Nachteil bei der Wahl dieser Strategie ist jedoch das notwendige radiochemische Verfahren zur Trennung des Yb(makro)/¹⁷⁷Lu(mikro)-Systems. Da das Ziel- und das Targetnuklid zwei benachbarte Elemente in der Lanthanidenreihe sind, bleibt die Abtrennung auf Grund ihrer chemischen Ähnlichkeit eine große Herausforderung.

Ein Lösungsansatz für die oben angesprochene Trennproblematik findet sich in dem Patent US 6,716,353 B1, welches die Abtrennung von ¹⁷⁷Lu n.c.a. von Ytterbium bei Beschreitung des indirekten Weges gemäß obiger Gleichung (2) beschreibt, um so ein ¹⁷⁷Lu mit hoher spezifischer Aktivität zu erzeugen. Dabei wird zuerst Ytterbium durch den Einsatz mäßig konzentrierter Mineralsäuren von einem LN-Harz, welches Di-(2-ethylhexyl)-orthophosphorsäure (HDEHP) als Extraktanten umfasst (Ln Resin der Firma Eichrom). Gemäß dem Verfahren der US 6,716,353 B1 wird mit mäßig konzentrierter Salzsäure zuerst das Ytterbium von einer LN-Harz enthaltenden chromatographischen Säule eluiert und anschließend das ¹⁷⁷Lu durch den Einsatz höher konzentrierter Salzsäure erhalten.

Aufgrund der Tatsache, dass mikroskopische Mengen ¹⁷⁷Lu von makroskopischen Mengen Ytterbium zu trennen sind, ist der Nachteil dieses Verfahrens des Standes der Technik darin zu sehen, dass gemäß US 6,716,353 B1 zuerst die makroskopische in extremen Überschuss vorliegende Komponente eluiert wird. Da ein Verteilen des Ytterbiums durch Tailing am Ende des Peaks eine Folge des extraktionschromatographischen Systems ist, muss der Prozess mehrfach wiederholt werden, um ¹⁷⁷Lu n.c.a. in der entsprechenden Qualität zu erhalten, wobei unweigerlich ein nicht zu vernachlässigender Restgehalt an ¹⁷⁶Yb systembedingt im Lu-Eluat verbleibt. Zudem werden gemäß dem Stand der Technik der US 6,716,353 B1 lediglich Aktivitätsmengen im MBq-Bereich erhalten. Da es sich bei dem gemäß US 6,716,353 B1 offenbarten Verfahrens um ein extraktionschromatographisches Verfahren handelt, bedeutet dies zudem, dass ein Extraktant an die Oberfläche des Säulenmaterials adsorbiert ist, der naturgemäß zum Teil mit dem erwünschten ¹⁷⁷Lu eluiert wird und das Produkt somit zusätzlich chemisch verunreinigt. Zudem ist für die Elution des ¹⁷⁷Lu eine große Menge konzentrierter Salzsäure erforderlich, in der das Produkt anschließend vorliegt. Darüber hinaus ist das in der US 6,716,353 B1 beschriebene Verfahren sehr

langwierig und benötigt eine Prozesszeit von über 16 Stunden auf einer einzigen Säule. Bei den erforderlichen Wiederholungsschritten dauert die Produktion somit mehrere Tage.

Sehr hohe medizinische Anforderungen an die Qualität des Nuklids ^{177}Lu erschweren somit den Herstellungsprozess und dadurch dessen Machbarkeit.

Eine erfolgreiche Anwendung des Radionuklids ^{177}Lu ist allerdings durch die produktionstechnisch erzielbare spezifische Aktivität des Nuklids [Bq/mg] und dessen Reinheit bestimmt. Eine hohe spezifische Aktivität des Radionuklids ist notwendig, um eine möglichst hohe spezifische Aktivität und damit optimale, eingesetzte Mengen eines entsprechenden Radiopharmakons zu erreichen. Wird keine hohe spezifische Aktivität und Reinheit erreicht, so kann dies unter anderem zu einer negativen Beeinflussung der Herstellung des Radiopharmakons oder der Qualität des Radiopharmakons selbst führen.

Ausgehend vom nächstkommenen Stand der Technik der US 6,716,353 B1 ist es daher die objektive technische Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, um hochreinesträgerfreies ^{177}Lu (non carrier added [n.c.a.] ^{177}Lu) in industriellem Maßstab für medizinische Zwecke zur Verfügung zu stellen.

Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt in verfahrenstechnischer Hinsicht durch die Merkmale der Ansprüche 1 und 10 und im Hinblick auf ein Produkt durch die Merkmale des Anspruchs 12.

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung im Wesentlichen trägerfreier hochreiner ^{177}Lu -Verbindungen für therapeutische und/oder diagnostische Zwecke aus mit thermischen Neutronen bestrahlten ^{176}Yb -Verbindungen, wobei die Endprodukte der Neutronenbestrahlung, die im Wesentlichen eine Mischung aus den Nukliden ^{177}Lu und ^{176}Yb im Massenverhältnis von ca. $1:10^2$ bis $1:10^{10}$ enthalten, als Ausgangsmaterialien eingesetzt werden, wobei in Wasser unlösliche Ausgangsmaterialien gegebenenfalls mittels Mineralsäuren und/oder erhöhter Temperatur in eine lösliche Form überführt werden, und wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

- a) Beladen einer ersten Säule, die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, mit den in Mineralsäure gelösten Ausgangsmaterialien, die ^{177}Lu und ^{176}Yb im Massenverhältnis von ca. 1:10² bis 1:10¹⁰ enthalten; Austauschen der Protonen des Kationenaustauschermateriales gegen Ammoniumionen unter Einsatz einer NH₄Cl-Lösung; und Spülen des Kationenaustauschermateriales der ersten Säule mit Wasser;
- b) Verbinden des Ausgangs der ersten Säule mit dem Eingang einer zweiten Säule, die ebenfalls mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist;
- c) Anlegen eines Gradienten aus Wasser und einem Komplexbildner, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: α -Hydroxyisobutyrat [HIBA], Zitronensäure, Zitrat, Buttersäure, Butyrat, EDTA, EGTA und Ammoniumionen, beginnend bei 100% H₂O bis 0,2 M Komplexbildner an den Eingang der ersten Säule, um ^{177}Lu -Verbindungen von der ersten und der zweiten Säule zu eluieren;
- d) Erfassen der Radioaktivitätsdosis am Ausgang der zweiten Säule, um eine Elution von ^{177}Lu -Verbindungen zu erkennen; und Auffangen eines ersten ^{177}Lu -Eluates vom Ausgang der zweiten Säule in einem Gefäß; und Protonieren des Komplexbildners, um diesen für die Komplexbildung mit ^{177}Lu -Ionen unwirksam zu machen;
- e) Beladung einer finalen Trennsäule, die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, durch kontinuierliche Weiterleitung des sauren ^{177}Lu -Eluates aus Schritt d) zum Eingang der finalen Trennsäule; Auswaschen des Komplexbildners mit verdünnter Mineralsäure einer Konzentration von kleiner als ca. 0,1 M; Entfernen von Fremdmetallionenspuren aus der ^{177}Lu -Lösung durch Waschen des Kationenaustauschermateriales der finalen Trennsäule mit Mineralsäure unterschiedlicher Konzentrationen im Bereich von ca. 0,01 bis 2,5M;

f) Eluieren der ^{177}Lu -Ionen von der finalen Trennsäule mittels einer hochkonzentrierten Mineralsäure von ca. 1M bis 12M; Auffangen des hochreinen ^{177}Lu -Eluates in einer Verdampfereinrichtung und Entfernen der Mineralsäure durch Verdampfen.

Die beschriebene Ausführungsform kann durch Wiederholung des Trennverfahrens mit dem Komplexbildner α -Hydroxyisobutyrat und den beschriebenen Säulensystemen beliebig oft wiederholt werden, wie in folgender Ausführungsform beispielhaft beschrieben wird:

Eine alternative Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist ein Verfahren zur Herstellung im Wesentlichen trägerfreier hochreiner ^{177}Lu -Verbindungen für medizinische Zwecke aus mit thermischen Neutronen bestrahlten ^{176}Yb -Verbindungen, wobei die Endprodukte der Neutronenbestrahlung, die im Wesentlichen eine Mischung aus den Nukliden ^{177}Lu und ^{176}Yb im Massenverhältnis von ca. $1:10^2$ bis $1:10^{10}$ enthalten, als Ausgangsmaterialien eingesetzt werden, wobei in Wasser unlösliche Ausgangsmaterialien mittels Mineralsäuren und/oder erhöhter Temperatur in eine lösliche Form überführt werden, und wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

- a) Beladen einer ersten Säule, die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, mit den in Mineralsäure gelösten Ausgangsmaterialien, die ^{177}Lu und ^{176}Yb im Massenverhältnis von ca. $1:10^2$ bis $1:10^{10}$ enthalten; Austauschen der Protonen des Kationenaustauschermateriales gegen Ammoniumionen unter Einsatz einer NH_4Cl -Lösung; und Spülen des Kationenaustauschermateriales der ersten Säule mit Wasser;
- b) Verbinden des Ausgangs der ersten Säule mit dem Eingang einer zweiten Säule, die ebenfalls mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist;
- c) Anlegen eines Gradienten aus Wasser und einem Komplexbildner, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: α -Hydroxyisobutyrat [HIBA], Zitronensäure, Zitrat, Buttersäure, Butyrat, EDTA, EGTA und Ammoniumionen, beginnend bei 100% H_2O bis 0,2 M Komplexbildner, an den Eingang der ersten Säule;

- d) Erfassen der Radioaktivitätsdosis am Ausgang der zweiten Säule, um eine Elution von ^{177}Lu -Verbindungen zu erkennen; und Auffangen eines ersten ^{177}Lu -Eluates vom Ausgang der zweiten Säule in einem Gefäß; und Protonieren des Komplexbildners, um diesen für die Komplexbildung mit ^{177}Lu -Ionen unwirksam zu machen;
- e) kontinuierliche Weiterleitung des sauren ^{177}Lu -Eluates aus Schritt d) zum Eingang einer dritten Säule, die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, wobei das Kationenaustauschermaterial durch die Beladung mit dem sauren ^{177}Lu -Eluat in protonierter Form vorliegt; Austauschen der Protonen des Kationenaustauschermateriales gegen Ammoniumionen unter Einsatz einer NH_4Cl -Lösung; und Spülen des Kationenaustauschermateriales der dritten Säule mit Wasser;
- f) Verbinden des Ausgangs der dritten Säule mit dem Eingang einer vierten Säule, die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist;
- g) Anlegen eines Gradienten aus Wasser und einem Komplexbildner, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: α -Hydroxyisobutyrat [HIBA], Zitronensäure, Zitrat, Buttersäure, Butyrat, EDTA, EGTA und Ammoniumionen, beginnend bei 100% H_2O bis 0,2 M Komplexbildner, an den Eingang der dritten Säule;
- h) Erfassen der Radioaktivitätsdosis am Ausgang der vierten Säule, um eine Elution der ^{177}Lu -Verbindungen zu erkennen; und Auffangen eines zweiten ^{177}Lu -Eluates vom Ausgang der vierten Säule in einem Gefäß; und Protonieren des Komplexbildners, um diesen für die Komplexbildung mit ^{177}Lu -Ionen unwirksam zu machen;
- i) Beladung einer finalen Säule, die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, durch kontinuierliche Weiterleitung des sauren ^{177}Lu -Eluates aus Schritt h) zum Eingang der finalen Säule; Auswaschen des Komplexbildners mit verdünnter Mineralsäure; Entfernen von Fremdmetallionenspuren aus der

^{177}Lu -Lösung durch Waschen des Kationenaustauschermaterials der finalen Säule mit Mineralsäure unterschiedlicher Konzentrationen im Bereich von ca. 0,01 bis 2,5M;

j) Eluieren der ^{177}Lu -Ionen von der finalen Trennsäule mittels einer konzentrierten Mineralsäure von ca. 1 M bis hin zu ca. 12 M; Auffangen des hochreinen ^{177}Lu -Eluates in einer Verdampfereinrichtung und Entfernen der Mineralsäure durch Verdampfen.

Zwar offenbart der Stand der Technik gemäß Holleman-Wieberg, „Lehrbuch der Anorganischen Chemie“, Walter de Gruyter Verlag, Berlin-New York, 102. Auflage, 2007, Seite 1932 bis 1933 schon seit langem das Grundprinzip der Trennung von Lanthanoiden und insbesondere von dreiwertigen Lanthanoiden auf der Basis von Kationenaustausch und Komplexierung, jedoch gilt dies nur für ein Vorliegen ähnlicher Mengen an Lanthanoiden und nicht für Massenverhältnisse, bei denen das erwünschte Lanthanoidkation aus einem millionenfachen massebezogenen Überschuss eines anderen Lanthanoids in höchster Reinheit isoliert werden muß. Außerdem ergibt sich selbst dann gemäß dem Stand der Technik von Holleman-Wieberg, insbesondere aus Fig. 393 eine nur ungenügende Trennschärfe zwischen Lu und Yb, da beide Peaks signifikant überlappen, wenn die Elution der Lanthanoiden aus dem Ionenaustauscherharz Dowex-50 mit Ammonium- α -hydroxyisobutyrat in einer Mischung der Lanthanoiden Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb und Lu durchgeführt wird.

Im Gegensatz zu den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren ist es mit der vorliegenden Erfindung erstmals möglich, industriell relevante Mengen trägerfreien ^{177}Lu in hochreiner Form so herzustellen, dass eine unmittelbare Weiterverarbeitung wie beispielsweise Kopplung an Biomoleküle zur Herstellung von Radiopharmazeutika erfolgen kann. Dies liegt insbesondere daran, dass die Reinheits- und Sterilitätsanforderungen an das erhaltene ^{177}Lu -Produkt gegeben sind und das Verfahren vollständig mit den EU-GMP-Richtlinien kompatibel ist.

Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens ist, dass Ytterbium in Gramm-Mengen verarbeitet werden kann. Dies ermöglicht die Produktion von mehreren Terabecquerel (TBq) ^{177}Lu n.c.a. pro Produktionslauf. Der

Herstellungsprozess ermöglicht somit erstmals die Produktion von Milligrammmengen des Radionuklids ^{177}Lu n.c.a., das sich aufgrund seiner chemischen und radiochemischen Reinheit für den Einsatz in der Nuklearmedizin bzw. -diagnostik eignet.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt darin begründet, dass es innerhalb von etwa 10 Stunden bis zum Erhalt des Endproduktes durchgeführt werden kann.

Dies kann beispielsweise auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden. Zum einen laufen viele Prozesse parallel ab und so können durch die in einer bevorzugten Ausführungsform verwendeten Vorsäulensysteme VS1 und VS2 (vgl. Fig. 1) die Prozesse der jeweils nachfolgenden Trennungen schon während der laufenden vorhergehenden Trennung gestartet werden. Des Weiteren können die Gradienten der Pumpen auf hohe Trennfaktoren und kurze Retentionszeiten für ^{177}Lu optimiert werden.

Werden z. B. Vorsäulen verwendet, ermöglicht dies beispielsweise die Beladung der Kationenaustauschermaterialien mit sauren bzw. angesäuerten Lösungen, die in dieser Form an und für sich nicht für eine Trennung optimal geeignet wären. Damit können aufwändige Prozessschritte wie Verdampfen oder Neutralisieren wenigstens weitgehend entfallen. Auch wird die Korrosion der Produktionsanlage dadurch vermieden, da somit keine aggressiven Dämpfe durch zusätzliche Verdampfungsschritte entstehen. Zudem wird das Kontaminationsrisiko deutlich reduziert. Durch das Spülen der Vorsäulen können Verunreinigungen aus dem System entfernt und bei Bedarf geeignet entsorgt oder einer Wiederverwendung zugeführt werden.

Durch die Verwendung von Vorsäulen wird im Allgemeinen die Trennung des erwünschten ^{177}Lu von Yb verbessert und durch einen finalen Aufreinigungsschritt mit einer weiteren Säule wird die Qualität weiter gesteigert, da somit auch noch Spuren von Fremdmetallen aus dem ^{177}Lu -Produkt entfernt werden können. Darüber hinaus ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren die Bereitstellung eines bereits sterilen Endproduktes, welches zudem praktisch toxinfrei ist und welches unmittelbar zur

radiopharmazeutischen Weiterverarbeitung, z. B. Kopplung an Proteine, eingesetzt werden kann.

Die Dimensionierung solcher Vorsäulen und Trennsäulen hinsichtlich ihrer geometrischen Abmessungen sowie deren Dimensionsverhältnisse untereinander ist dem Fachmann wohl bekannt.

Es ist bevorzugt, das erfindungsgemäße Verfahren gemäß folgender alternativen Ausführungsform durchzuführen: Es werden zwischen den Schritten d) und f) gemäß Anspruch 1 die folgenden Schritte zusätzlich durchgeführt:

d.1) kontinuierliche Weiterleitung bei gleichzeitiger Ansäuerung des ¹⁷⁷Lu-Eluates aus Schritt d) zum Eingang einer dritten Säule, die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, wobei das Kationenaustauschermaterial durch die Beladung mit dem sauren ¹⁷⁷Lu-Eluat in protonierter Form vorliegt; Austauschen der Protonen des Kationenaustauschermateriales gegen Ammoniumionen unter Einsatz einer NH₄Cl-Lösung; und Spülen des Kationenaustauschermateriales der dritten Säule mit Wasser;

d.2) Verbinden des Ausgangs der dritten Säule mit dem Eingang einer vierten Säule, die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist;

d.3) Anlegen eines Gradienten aus Wasser und einem Komplexbildner, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: α-Hydroxyisobutyrat [HIBA], Zitronensäure, Zitrat, Buttersäure, Butyrat, EDTA, EGTA und Ammoniumionen, beginnend bei 100% H₂O bis 0,2 M Komplexbildner, an den Eingang der dritten Säule, um ¹⁷⁷Lu-Verbindungen von der dritten und der vierten Säule zu eluieren;

d.4) Erfassen der Radioaktivitätsdosis am Ausgang der vierten Säule, um eine Elution der ¹⁷⁷Lu-Verbindungen zu erkennen; und Auffangen eines zweiten ¹⁷⁷Lu-Eluates vom Ausgang der dritten Säule in einem Gefäß; und Protonieren

des Komplexbildners, um diesen für die Komplexbildung mit ^{177}Lu -Ionen unwirksam zu machen.

Der Vorteil dieser Vorgehensweise liegt darin, daß mit jeweils zwei in Prozessrichtung hintereinander geschalteten Säulenpaaren jeweils eine Vorsäule und eine Trennsäule zur Verfügung steht. Nach Durchlaufen des zweiten Paares Vorsäule und Trennsäule wird das doppelt aufgereinigte ^{177}Lu -Eluat dann auf eine finale Trennsäule gegeben und noch von weiteren Metallspuren befreit. Darüber hinaus bietet das Vorsäulen/Trennsäulenkonzept noch den Vorteil, dass es einen Säulenauftrag von sauren bzw. angesäuerten Lösungen, die an und für sich nur bedingt für eine Trennung geeignet wären, ermöglicht. Die eigentliche scharfe Trennung erfolgt dann erst in der Trennsäule, also beispielsweise der zweiten und/oder vierten Säule. Ein weiterer Vorteil ist die verkürzte Prozesszeit aufgrund einer schnelleren möglichen Beladung der kleineren Vorsäulen.

Selbstverständlich ist dem Fachmann wohl bekannt, dass bei Bedarf auch mehr als zwei Vorsäulen/Trennsäulen-Paare eingesetzt werden können.

In Bezug auf ein Recycling der eingesetzten Yb-Materialien und einer reduzierten Prozesszeit ist es von Vorteil, wenn nach der Elution der ^{177}Lu -Verbindungen in den Schritten und d) und d.4) die erste und zweite Säule sowie die dritte und die vierte Säule mit höheren Komplexbildnerkonzentrationen gewaschen werden, um Yb-Ionen von dem Kationenaustauschermaterial zu eluieren; und erhaltene Yb-Eluate, welche im Wesentlichen ^{176}Yb -Ionen enthalten, zum Zwecke der Wiederverwendung als Ausgangsmaterial für die ^{177}Lu -Herstellung gesondert gesammelt werden.

Als geeignete Mineralsäuren zum Ansäuern des ^{177}Lu -Eluats haben sich die folgenden herausgestellt: HNO_3 , HCl , H_2SO_4 , HF , sowie organische Säuren wie bspw. Essigsäure.

Sofern ^{177}Lu -Verbindungen aus in Wasser unlöslichen ^{176}Yb -Oxiden gewonnen werden sollen, ist es möglich und bevorzugt, diese Oxide beispielsweise durch den Einsatz von 1M bis 12M HNO_3 oder anderen oxidierenden Säuren in eine wasserlösliche Form zu überführen.

Typischerweise erfolgt die Beladung der Kationenaustauschermaterialien mit einer Säurekonzentration von 0,01 M bis 2M HNO₃, HCl oder anderen anorganischen und/oder organischen Säuren

Als besonders geeignet hat sich ein Kationenaustauschermaterial herausgestellt, welches ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus: makroporösen und gelartigen Kationenaustauschharzen auf Polystyrolbasis oder auf Basis anderer organischer Polymere sowie Kationenaustauscherharzen auf Silikatbasis.

Anders als im Stand der Technik können vorzugsweise Grammmengen an Yb-Ausgangsmaterialien eingesetzt werden und bis zu Milligrammmengen an ¹⁷⁷Lu produziert werden.

Typischerweise liegen die Ausbeuten bei mehreren TBq ¹⁷⁷Lu und es können spezifische Aktivitäten von ca. 3,9 TBq ¹⁷⁷Lu /mg Lutetium erhalten werden, welche dicht an die theoretische physikalische Grenze von 4 TBq ¹⁷⁷Lu /mg ¹⁷⁷Lu herankommen.

Aus Strahlenschutzgründen wie auch aus arzneimittelrechtlichen Gründen führt man das vorliegenden Verfahren in einer Heißen Zelle mit mindestens der Reinraumklasse C nach EU-GMP-Regeln durch.

Um die pharmazeutische Qualität des trägerfreien ¹⁷⁷Lu-Produktes zu gewährleisten und um die Herstellungserlaubnis zu erlangen, wurde die chromatographische Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in eine Reinraumumgebung überführt. Darüber hinaus ermöglicht die Verwendung einer Heißen Zelle auch die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in Form eines semi-automatischen bzw. vollautomatischen Prozesses.

Schlussendlich führt das erfindungsgemäße Verfahren zu einer trägerfreien ¹⁷⁷Lu-Verbindung (Lu-177 n.c.a), wobei die ¹⁷⁷Lu-Verbindung erhältlich ist nach wenigstens einem der Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 11.

Ein besonderer Vorteil der trägerfreien ^{177}Lu -Verbindung ist es, dass sie unmittelbar – also ohne weitere Aufreinigung und/oder Sterilisation - für den radiopharmazeutischen Einsatz geeignet ist.

Mit der erfindungsgemäßen ^{177}Lu -Verbindung lässt sich ein Markierungsverhältnis von mehr als 400 MBq ^{177}Lu pro μg Peptid oder Polypeptid oder sonstigen Biomolekülen erreichen.

Ein weitere Vorteil der erfindungsgemäßen trägerfreien ^{177}Lu -Verbindung ist es, dass sie auch noch nach mehreren Wochen nach ihrer Herstellung für die Markierung von Peptiden, Polypeptiden, Antikörpern oder sonstigen Biomolekülen eingesetzt werden kann. Dies ist insbesondere auf ihre hohe spezifische Aktivität sowie ihre hohe radioisotopische sowie chemische Reinheit zurückzuführen.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren konnte die Routineproduktion von n.c.a. ^{177}Lu in industriellen Mengen erstmals etabliert werden.

Weitere Vorteile und Merkmale ergeben sich aufgrund der Beschreibung eines Ausführungsbeispiels sowie anhand der Zeichnung.

Es zeigt:

Fig. 1 einen schematischen Aufbau einer beispielhaften Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens;

Fig. 2 ein Säulenchromatogramm der Trennung von ^{177}Lu und Ytterbium, aufgenommen am Ausgang der Säule S1 in Fig. 1;

Fig. 3 ein Säulenchromatogramm der weiteren Abtrennung von ^{177}Lu von Ytterbium, aufgenommen am Ausgang der Säule S2 in Fig. 1; und

Fig. 4 ein SF-ICP-Massenspektrum des erfindungsgemäß erhaltenen trägerfreien ^{177}Lu -Endproduktes (n.c.a. ^{177}Lu) im Vergleich zu c.a. ^{177}Lu gemäß dem Stand der Technik.

Im Folgenden wird der beispielhafte Aufbau einer Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens unter Bezugnahme auf Fig. 1 beschrieben:

Der Prozess wird aus Strahlenschutzgründen in einer mit Blei und/oder Plexiglas abgeschirmten Umgebung durchgeführt. Dies kann eine Heiße Zelle oder ein anderes geeignetes System sein. Vor dem Hintergrund der Nutzung des Produktes als pharmazeutischen Wirkstoff, ist die Umgebung entsprechenden Reinheitsklassen nach den Anforderungen der pharmazeutischen Herstellung (good manufacturing practice, GMP der EU) einzustufen. In diesem Fall muss die Umgebungsbedingung in der Heißen Zelle Klasse C oder besser sein.

Die Heiße Zelle verfügt über geeignete Schleusensysteme zur Umgebung. Dort sind die Hilfssysteme für die Produktion wie HPLC-Pumpen, Spritzenpumpen oder anderer Fördersysteme sowie die Steuerung untergebracht.

Das System verfügt über mehrere Einzelkomponenten wie chromatographische Säulen (VS1, S1, VS2, S2 und S3), Flaschen (F1 bis F6) und Pumpen (P1 bis P7) die über Kapillaren und Ventile miteinander verbunden sind.

Die Pumpen können je nach Funktion als Vakuumpumpen, Spritzenpumpen, HPLC-Pumpen, Peristaltikpumpen oder anderen Wirkprinzipien ausgeführt sein. Im vorliegenden Ausführungsbeispiel sind die Pumpen (P1) und (P2) als HPLC-Pumpen ausgeführt. Sie fördern H_2O , HIBA und NH_4Cl in unterschiedlichen Konzentrationen (von 0,01 M bis 10 M) und Flussraten (von 0,05 ml/min bis 100 ml/min). Die Pumpen (P3), (P4), (P5), (P6) fördern weitere Reagenzien wie HCl, HNO_3 , H_2O und Luft in unterschiedlichen Konzentrationen. (von 0,01 M bis 10 M) und Flussraten (von 0,05 ml/min bis 100 ml/min). Die Pumpen P3 bis P6 sind in der bevorzugten Ausführung Spritzen- oder Kolbenpumpen. Sie können aber auch durch weitere Ventile zu einem Pumpensystem in der Ausführung einer Spritzenpumpe realisiert werden. Die Pumpe 7

(P7) ist eine Vakuumpumpe, um einen variablen Unterdruck (von 1 mbar bis 1000 mbar) an das System anlegen zu können.

Die mit (N2) gekennzeichneten Komponenten (ohne eigene Nummerierung) sind Inertgasquellen, vorzugsweise Stickstoff oder Argon, die das System mit Druck zwischen 0,1 bar und bis zu 5 bar oder auch höher, je nach Auslegung des Systems beaufschlagen können.

Die Komponente (1) ist zum Aufbrechen von Ampullen und zusätzlich zur Konversion eines Ytterbiumoxids in Ytterbiumnitrat ausgeführt. Beide separaten Funktionen sind in diesem Beispiel in Funktionsintegration ausgeführt.

Die Komponente (2) ist eine Verdampfungseinheit zum Eintrocknen einer Lutetium-Lösung. Die Komponente (3) ist ein System zum Aufnehmen des finalen Produktes, beispielsweise ein Glasvial. Die Komponenten (2) und (3) können im Rahmen einer Funktionsintegration als ein Bauteil ausgeführt werden.

Sämtliche Ventile sind in diesem Ausführungsbeispiel so dargestellt, dass sie in jede Richtung schaltbar sind. Die Position der Ventile ist so gewählt, dass deren Anzahl minimiert ist. Wie für den Durchschnittsfachmann aus Fig. 1 ersichtlich ist, sind durchaus andere Ventilanordnungen denkbar, insbesondere zum Zusammenführen oder Trennen von Funktionen.

Die Flaschen (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6) sind Behälter zum Auffangen von Lösungen. Die bevorzugte Ausführungsform sind Glasflaschen mit einem für das erfindungsgemäße Verfahren angepassten Volumen. Insbesondere für größere Volumina ist die bevorzugte Ausführungsform ein Kunststoffkanister.

Das hier in der bevorzugt gezeigten Ausführungsform beispielhaft gezeigte Säulensystem umfasst sogenannte Vorsäulen (VS 1) und (VS2), durch die die Beladung vorgenommen wird. Die Hauptsäulen (S1) und (S2), die im Beispielsfalle die eigentlichen Trennsäulen bilden, schließen an die Vorsäulen an, so dass die jeweiligen Säulenpartner (VS1) und (S1) oder (VS2) und (S2) zu einem Säulensystem zusammengeschlossen werden können.

Das gesamte Fluidschema der beispielhaften Vorrichtung zur Durchführung der Erfindung ist unabhängig von der realen Anordnung – auch von der Anordnung innerhalb von Heißen Zellen – in Fig. 1 dargestellt. Eine bevorzugte Ausführungsform ist die Anordnung der Komponenten (2) und (3) in einer separaten abgeschirmten Einrichtung, um den Folgeprozess, das Abfüllen der für den Kunden vorgesehenen Mengen an ^{177}Lu in insgesamt einer Einrichtung zu ermöglichen. Sinnvollerweise sind die Komponenten (2) und (3) in ein System integriert. Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Anordnung der Komponente (3) in einer separaten abgeschirmten Einheit, so dass der vollständige Prozess in einer Einheit stattfindet und nur das Vial (3) zum Auffangen des Produktes in einer pharmazeutisch anspruchsvoller Umgebung positioniert ist.

Zur Prozesskontrolle werden in diesem Beispiel Aktivitätssensoren eingesetzt, die jeweils am Ende der Säulen (S1), (S2) und (S3) positioniert sind, um den Verlauf der Trennung zu überwachen.

Ausführungsbeispiel

Bei der vorliegenden Erfindung handelt es sich um einen Herstellungsprozess, bei dem ^{177}Lu n.c.a. aus Reaktorbestrahlitem ^{176}Yb extrahiert wird. Dazu wird die bestrahlte Ampulle in einem Ampullenbecher geöffnet und in ein Konversionsgefäß (F1) überführt. Das ^{176}Yb kann als unlösliches Oxid vorliegen. Für die Extraktion des während der Bestrahlung entstandenen ^{177}Lu muss das Ausgangsmaterial in eine lösliche Form überführt werden. Dies kann im vorliegenden Ausführungsbeispiel durch den Einsatz von 1 M bis 12 M HNO_3 - bei Bedarf unter Erwärmung - erreicht werden.

Durch Verdünnung auf eine niedrigere Säurenkonzentration zwischen 0,01 M und 1,5 M HNO_3 kann die Lösung auf ein Vorsäulensystem (VS1) als erste Säule geladen werden. Das Säulenmaterial - ein makroporöser Kationenaustauscher auf Polystyrolbasis - des Vorsäulensystems wird durch die Beladung in eine für die Abtrennung negative H^+ - Form (protonierte Form) überführt. Durch den Einsatz von NH_4Cl wird das Säulenmaterial des Vorsäulensystems in seine NH_4^+ Form überführt.

Anschließend wird das Vorsäulensystem VS1 mit Wasser gespült und mit der Trennsäule S1 als zweiter Säule verbunden.

Die Trennung wird mittels der Pumpe P1 bei hohen Flussraten (10-50 ml/min) durchgeführt. Dazu wird ein für die Trennung im VS1/S1 System optimierter Gradient aus Wasser und dem im Beispielsfalle als Komplexbildner eingesetzten α-Hydroxy-Isobutyrat (HIBA) ausgehend von 100% H₂O bis 0,2 M HIBA eingestellt und die Trennung durch das Vorsäulensystem VS1 und die Trennsäule S1 hindurch gefahren. Die Trennung wird mittels Dosierleistungssensoren überwacht. Sobald das ¹⁷⁷Lu von der Säule S1 eluiert wird, wird das Eluat in der Sammelflasche F2 aufgefangen.

Die Trennung zwischen ¹⁷⁷Lu und Ytterbium ist in Fig. 2 als Chromatogramm gezeigt. Die Ordinate gibt die eluierte Menge des auf die Säule aufgegebenen ¹⁷⁷Lu bzw. Ytterbium in % an, die Abszisse gibt die Retentionszeit in Minuten an. Der massive Peak-Anstieg beim Ytterbium ist darauf zurück zu führen, dass kurz nach dem Maximum des Lutetium-Peaks auf eine hohe HIBA-Konzentration umgeschaltet wurde, damit das Ytterbium innerhalb einer vernünftigen Zeit und in einem akzeptablen Volumen erhalten werden kann.

Der im Eluat aus der Säule S1 noch enthaltende Komplexbildner - im Beispielsfalle HIBA - wird durch die Zugabe von Säure protoniert und damit wirkungslos gemacht. Nachdem das ¹⁷⁷Lu gesammelt ist, wird das Ytterbium durch den Einsatz von höher konzentrierter HIBA von der ersten und zweiten Säule eluiert und zum Zweck der Wiederverwendung gesondert gesammelt.

Durch die Säurezugabe in die F2 kann das Eluat der S1 in einem zweiten Vorsäulensystem VS2 reteniert werden. Das Eluat wird im Beispielsfalle durch Stickstoffdruck, noch während weiteres Eluat gesammelt wird, auf das Vorsäulensystem VS2 als dritte Säule aufgetragen. Dabei ist in regelmäßigen Abständen oder auch kontinuierlich eine Säurezugabe in die Flasche F2 erforderlich. Das Säulenmaterial des Systems VS2 wird bei der Beladung ebenfalls in seine H⁺ Form überführt. Für die Überführung der unerwünschten H⁺ Form in die für die Trennung bevorzugte NH₄⁺ Form wird das VS2 System mit NH₄Cl und anschließend mit Wasser gespült. Anschließend wird das Vorsäulensystem VS2 mit der Trennsäule S2 als vierter Säule verbunden.

Die weitere Trennung wird mittels einer HPLC Pumpe P2 bei mittleren Flussraten (1-10 ml/min) durchgeführt. Dazu wird ein auf die Trennung im VS2/S2 System optimierter Gradient aus Wasser und HIBA wie oben erwähnt eingestellt und die Trennung durch das Vorsäulensystem VS2 und die Trennsäule S2 hindurch gefahren.

Die Trennung wird mittels Dosisleistungssensoren überwacht. Sobald das ^{177}Lu von der Säule S2 eluiert wird, wird das Eluat in der Sammelflasche F3 aufgefangen. Der im Eluat noch enthaltende Komplexbildner HIBA wird durch die Zugabe von Säure protoniert und damit wirkungslos gemacht. Nachdem das ^{177}Lu gesammelt ist, wird das Ytterbium durch den Einsatz von höher konzentrierter HIBA von den Säulen VS2 und S2 eluiert und zum Zweck der Wiederverwendung gesondert gesammelt.

Fig. 3 zeigt einen Ausschnitt aus einem Säulenchromatogramm an Säule S2, bei welchem wiederum die Dosisleistung (Dose rate) gegen die Retentionszeit in Minuten aufgetragen ist. Ähnlich wie in Fig. 2 erscheint in Fig. 3 der (jetzt nur noch sehr kleine) Ytterbium-Peak nur deswegen so kurz (bei einer Retentionszeit von ca. 135) nach dem Lutetium-Peak, da kurz nach dem Maximum des Lutetium-Peaks (ca. 115 min) auf eine hohe HIBA-Konzentration umgeschaltet wurde. Ansonsten würde das Ytterbium in dieser Trennung erst nach mehreren Stunden auftauchen, was den Prozess unnötig verzögern würde, da es natürlich sinnvoll ist, das Ytterbium, insbesondere ^{176}Yb , einer Wiederverwendung zuzuführen.

Das Eluat der Säule S2 wird aus der Sammelflasche F3 auf eine finale Säule S3 als fünfter Säule geladen. Dazu wird das Eluat noch während des Sammelns durch Stickstoffdruck aus der Sammelflasche F3 auf die Säule S3 aufgetragen. Dabei ist in regelmäßigen Abständen eine Säurezugabe in die Flasche F3 erforderlich. Nach Abschluss der Beladung der finalen Trennsäule S3 wird diese durch Spülen mit verdünnter Säure von HIBA befreit. Das selektive Spülen der Säule S3 mit Säure unterschiedlicher Konzentrationen ermöglicht eine weitere Abtrennung von Fremdmetallspuren bzw. -verunreinigungen.

Nach der finalen Aufreinigung auf der Säule S3 wird das ^{177}Lu mittels hoch konzentrierter Säure in eine Verdampfungseinheit 2 eluiert. Die Säure wird durch

Verdampfung entfernt. Dieser Schritt dient auch zur gleichzeitigen Sterilisation des Endproduktes.

Das ^{177}Lu n.c.a. kann nun in dem gewünschten Lösungsmittel und in der erwünschten Konzentration aufgenommen werden. Nach einer finalen Bestimmung der erhaltenen Aktivität und einer Qualitätsüberprüfung wird das hergestellte ^{177}Lu den Kundenwünschen entsprechend in ein Vial 3 abgefüllt.

Typischerweise ist die mittels des vorliegenden Verfahrens erhaltene trägerfreie ^{177}Lu -Verbindung dadurch gekennzeichnet, dass sie im SF-ICP-Massenspektrum lediglich einen Peak bei einer Atommasse von 177 aufweist, während c.a. ^{177}Lu im Wesentlichen drei Hauptpeaks bei 175, 176 und 177 Atommasseneinheiten aufweist. Dieser Unterschied ist in dem Massenspektrum der Fig. 4 gezeigt. Die Ordinate gibt die Isotopenverteilung auf einer relativen Häufigkeitsskala von 0 bis 12 an. Die Abszisse in Fig. 4 gibt die Atommasse an. Als massenspektroskopisches Verfahren kam eine Sektorfeldmassenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma [Sector Field Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry, SF-ICP-MS] zum Einsatz.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung im Wesentlichen trägerfreier hochreiner ^{177}Lu -Verbindungen für medizinische Zwecke aus mit thermischen Neutronen bestrahlten ^{176}Yb -Verbindungen, wobei die Endprodukte der Neutronenbestrahlung, die im Wesentlichen eine Mischung aus die ^{177}Lu und ^{176}Yb im Massenverhältnis von ca. $1:10^2$ bis $1:10^{10}$ enthalten, als Ausgangsmaterialien eingesetzt werden, wobei in Wasser unlösliche Ausgangsmaterialien mittels Mineralsäuren in eine lösliche Form überführt werden, und wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:
 - a) Beladen einer ersten Säule (VS1), die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, mit den in Mineralsäure gelösten Ausgangsmaterialien, die ^{177}Lu und ^{176}Yb im Massenverhältnis von ca. $1:10^2$ bis $1:10^{10}$ enthalten; Austauschen der Protonen des Kationenaustauschermateriales gegen Ammoniumionen unter Einsatz einer NH_4Cl -Lösung; und Spülen des Kationenaustauscher-materiales der ersten Säule (VS1) mit Wasser;
 - b) Verbinden des Ausgangs der ersten Säule (VS1) mit dem Eingang einer zweiten Säule (S1), die ebenfalls mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist;
 - c) Anlegen eines Gradienten aus Wasser und einem Komplexbildner, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: α -Hydroxyisobutyrat [HIBA], Zitronensäure, Zitrat, Buttersäure, Butyrat, EDTA, EGTA und Ammoniumionen, beginnend bei 100% H_2O bis 0,2 M Komplexbildner an den Eingang der ersten Säule (VS1), um ^{177}Lu -Verbindungen von der ersten (VS1) und der zweiten Säule (S1) zu eluieren;
 - d) Erfassen der Radioaktivitätsdosis am Ausgang der zweiten Säule (S1), um eine Elution von ^{177}Lu -Verbindungen zu erkennen; und Auffangen eines ersten ^{177}Lu -Eluates vom Ausgang der zweiten Säule (S1) in einem Gefäß (F2); und

Protonieren des Komplexbildners, um diesen für die Komplexbildung mit ^{177}Lu -Ionen unwirksam zu machen;

- e) Beladung einer finalen Trennsäule (S3), die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, durch kontinuierliche Weiterleitung des sauren ^{177}Lu -Eluates aus Schritt d) zum Eingang der finalen Trennsäule (S3); Auswaschen des Komplexbildners mit verdünnter Mineralsäure einer Konzentration von kleiner als ca. 0,1 M; Entfernen von Fremdmetallionenspuren aus der ^{177}Lu -Lösung durch Waschen des Kationenaustauschermaterials der finalen Trennsäule (S3) mit Mineralsäure unterschiedlicher Konzentrationen im Bereich von ca. 0,1 bis 2,5 M;
- f) Eluieren der ^{177}Lu -Ionen von der finalen Trennsäule (S3) mittels einer hochkonzentrierten Mineralsäure von ca. 3 bis 12 M; Auffangen des hochreinen ^{177}Lu -Eluates in einer Verdampfereinrichtung und Entfernen der Mineralsäure durch Verdampfen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen den Schritten d) und f) die folgenden Schritte zusätzlich durchgeführt werden:

d.1) kontinuierliche Weiterleitung des sauren ^{177}Lu -Eluates aus Schritt d) zum Eingang einer dritten Säule (VS2), die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, wobei das Kationenaustauschermaterial durch die Beladung mit dem sauren ^{177}Lu -Eluat in protonierter Form vorliegt; Austauschen der Protonen des Kationenaustauschermaterials gegen Ammoniumionen unter Einsatz einer NH_4Cl -Lösung; und Spülen des Kationenaustauschermaterials der dritten Säule (VS2) mit Wasser;

d.2) Verbinden des Ausgangs der dritten Säule (VS2) mit dem Eingang einer vierten Säule (S2), die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist;

d.3) Anlegen eines Gradienten aus Wasser und einem Komplexbildner ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: α -Hydroxyisobutyrat [HIBA], Zitronensäure, Zitrat, Buttersäure, Butyrat, EDTA, EGTA und Ammoniumionen, beginnend bei 100% H₂O bis 0,2 M Komplexbildner an den Eingang der dritten Säule (VS2), um ¹⁷⁷Lu-Verbindungen von der dritten (VS2) und der vierten Säule (S2) zu eluieren;

d.4) Erfassen der Radioaktivitätsdosis am Ausgang der vierten Säule (S2), um eine Elution der ¹⁷⁷Lu-Verbindungen zu erkennen; und Auffangen eines zweiten ¹⁷⁷Lu-Eluates vom Ausgang der dritten Säule (S2) in einem Gefäß (F3); und Protonieren des Komplexbildners, um diesen für die Komplexbildung mit ¹⁷⁷Lu-Ionen unwirksam zu machen.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass nach der Elution der ¹⁷⁷Lu-Verbindungen in den Schritten und d) und d.4) die erste (VS1) und zweite (S1) Säule sowie die dritte (VS2) und die vierte (S2) Säule mit höheren Komplexbildnerkonzentrationen gewaschen werden, um Yb-Ionen von dem Kationenaustauschermaterial zu eluieren; und erhaltene Yb-Eluate, welche im Wesentlichen ¹⁷⁶Yb-Ionen enthalten, zum Zwecke der Wiederverwendung als Ausgangsmaterial für die ¹⁷⁷Lu-Herstellung gesondert gesammelt werden.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Säure HNO₃, HCl, HF oder H₂SO₄ oder organische Säuren, insbesondere Essigsäure, verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in Wasser unlösliche ¹⁷⁶Yb-Oxide durch den Einsatz von 1M bis 12M HNO₃, H₂SO₄ oder andere oxidierende Säuren in eine wasserlösliche Form überführt werden.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Beladung der Kationenaustauschermaterialien mit

einer Säurekonzentration von 0,01 M bis 2 M HNO₃, HCl, oder anderen anorganischen und/oder organischen Säuren erfolgt.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Kationenaustauschermaterial ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus: makroporösen und gelartigen Kationenaustauschharzen auf Basis organischer Polymere, insbesondere solchen auf Polystyrolbasis; und Kationenaustauschharzen auf Silikatbasis.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Grammmengen an Ausgangsmaterialien eingesetzt werden und Milligrammmengen an ¹⁷⁷Lu produziert werden.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Ausbeuten von mehreren TBq ¹⁷⁷Lu und spezifische Aktivitäten von ca. 3,9 TBq ¹⁷⁷Lu pro mg Lutetium erhalten werden.
10. Verfahren zur Herstellung im Wesentlichen trägerfreier hochreiner ¹⁷⁷Lu-Verbindungen für medizinische und/oder diagnostische Zwecke aus mit thermischen Neutronen bestrahlten ¹⁷⁶Yb-Verbindungen, wobei die Endprodukte der Neutronenbestrahlung, die im Wesentlichen eine Mischung aus die ¹⁷⁷Lu und ¹⁷⁶Yb im Massenverhältnis von ca. 1:10² bis 1:10¹⁰ enthalten, als Ausgangsmaterialien eingesetzt werden, wobei in Wasser unlösliche Ausgangsmaterialien mittels Mineralsäuren in eine lösliche Form überführt werden, und wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:
 - a) Beladen einer ersten Säule (VS1), die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, mit den in Mineralsäure gelösten Ausgangsmaterialien, die ¹⁷⁷Lu und ¹⁷⁶Yb im Massenverhältnis von ca. 1:10² bis 1:10¹⁰ enthalten; Austauschen der Protonen des Kationenaustauschermateriales gegen Ammoniumionen unter Einsatz einer NH₄Cl-Lösung; und Spülen des Kationenaustauschermateriales der ersten Säule (VS1) mit Wasser;

a) Beladen einer ersten Säule (VS1), die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, mit den in Mineralsäure gelösten Ausgangsmaterialien, die ¹⁷⁷Lu und ¹⁷⁶Yb im Massenverhältnis von ca. 1:10² bis 1:10¹⁰ enthalten; Austauschen der Protonen des Kationenaustauschermateriales gegen Ammoniumionen unter Einsatz einer NH₄Cl-Lösung; und Spülen des Kationenaustauschermateriales der ersten Säule (VS1) mit Wasser;

- b) Verbinden des Ausgangs der ersten Säule (VS1) mit dem Eingang einer zweiten Säule (S1), die ebenfalls mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist;
- c) Anlegen eines Gradienten aus Wasser und einem Komplexbildner, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: α -Hydroxyisobutyrat [HIBA], Zitronensäure, Zitrat, Buttersäure, Butyrat, EDTA, EGTA und Ammoniumionen, beginnend bei 100% H₂O bis 0,2 M Komplexbildner an den Eingang der ersten Säule (VS1);
- d) Erfassen der Radioaktivitätsdosis am Ausgang der zweiten Säule (S1), um eine Elution von ¹⁷⁷Lu-Verbindungen zu erkennen; und Auffangen eines ersten ¹⁷⁷Lu-Eluates vom Ausgang der zweiten Säule (S1) in einem Gefäß (F2); und Protonieren des Komplexbildners, um diesen für die Komplexbildung mit ¹⁷⁷Lu-Ionen unwirksam zu machen;
- e) kontinuierliche Weiterleitung des sauren ¹⁷⁷Lu-Eluates aus Schritt d) zum Eingang einer dritten Säule (VS2), die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, wobei das Kationenaustauschermaterial durch die Beladung mit dem sauren ¹⁷⁷Lu-Eluat in protonierter Form vorliegt; Austauschen der Protonen des Kationenaustauschermateriales gegen Ammoniumionen unter Einsatz einer NH₄Cl-Lösung; und Spülen des Kationenaustauschermateriales der dritten Säule (VS2) mit Wasser;
- f) Verbinden des Ausgangs der dritten Säule (VS2) mit dem Eingang einer vierten Säule (S2), die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist;
- g) Anlegen eines Gradienten aus Wasser und einem Komplexbildner, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: α -Hydroxyisobutyrat [HIBA], Zitronensäure, Zitrat, Buttersäure, Butyrat, EDTA, EGTA und Ammoniumionen, beginnend bei 100% H₂O bis 0,2 M Komplexbildner, an den Eingang der dritten Säule (VS2);

- h) Erfassen der Radioaktivitätsdosis am Ausgang der vierten Säule (S2), um eine Elution der ^{177}Lu -Verbindungen zu erkennen; und Auffangen eines zweiten ^{177}Lu -Eluates vom Ausgang der dritten Säule (S2) in einem Gefäß (F3); und Protonieren des Komplexbildners, um diesen für die Komplexbildung mit ^{177}Lu -Ionen unwirksam zu machen;
- i) Beladung einer fünften Säule (S3), die mit einem Kationenaustauschermaterial gepackt ist, durch kontinuierliche Weiterleitung des sauren ^{177}Lu -Eluates aus Schritt h) zum Eingang der fünften Säule (S3); Auswaschen des Komplexbildners mit verdünnter Mineralsäure; Entfernen von Fremdmetallionenspuren aus der ^{177}Lu -Lösung durch Waschen des Kationenaustauschermateriales der fünften Säule (S3) mit Mineralsäure unterschiedlicher Konzentrationen im Bereich von 0,01 bis 2,5 M;
- j) Eluieren der ^{177}Lu -Ionen von der fünften Säule mittels einer konzentrierten Mineralsäure von ca. 1 M bis hin zu ca. 12 M; Auffangen des hochreinen ^{177}Lu -Eluates in einer Verdampfereinrichtung und Entfernen der Mineralsäure durch Verdampfen.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es in einer heißen Zelle der Klasse C gemäß den GMP-Richtlinien der EU durchgeführt wird.

12. Trägerfreie ^{177}Lu -Verbindung (Lu-177 n.c.a), erhältlich nach wenigstens einem der Verfahren gemäß Anspruch 1 bis 11.

13. Trägerfreie ^{177}Lu -Verbindung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie unmittelbar für den radiopharmazeutischen Einsatz geeignet ist.

14. Trägerfreie ^{177}Lu -Verbindung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine spezifische Aktivität von ca. 3,9 TBq ^{177}Lu pro mg Lutetium aufweist und dass sie im Wesentlichen frei von $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ist.

15. Trägerfreie ^{177}Lu -Verbindung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass ein Markierungsverhältnis von mehr als 400 MBq ^{177}Lu pro μg Peptid oder Polypeptid erreicht wird.

16. Verwendung einer Kationenaustauschchromatographie mit einem Kationenaustauscherharz als stationäre Phase und einem Komplexbildner als mobile Phase zum Herstellen von hochreinen, trägerfreien ^{177}Lu -Verbindungen im Milligrammmaßstab aus einer ^{176}Yb -Matrix im Grammmaßstab.

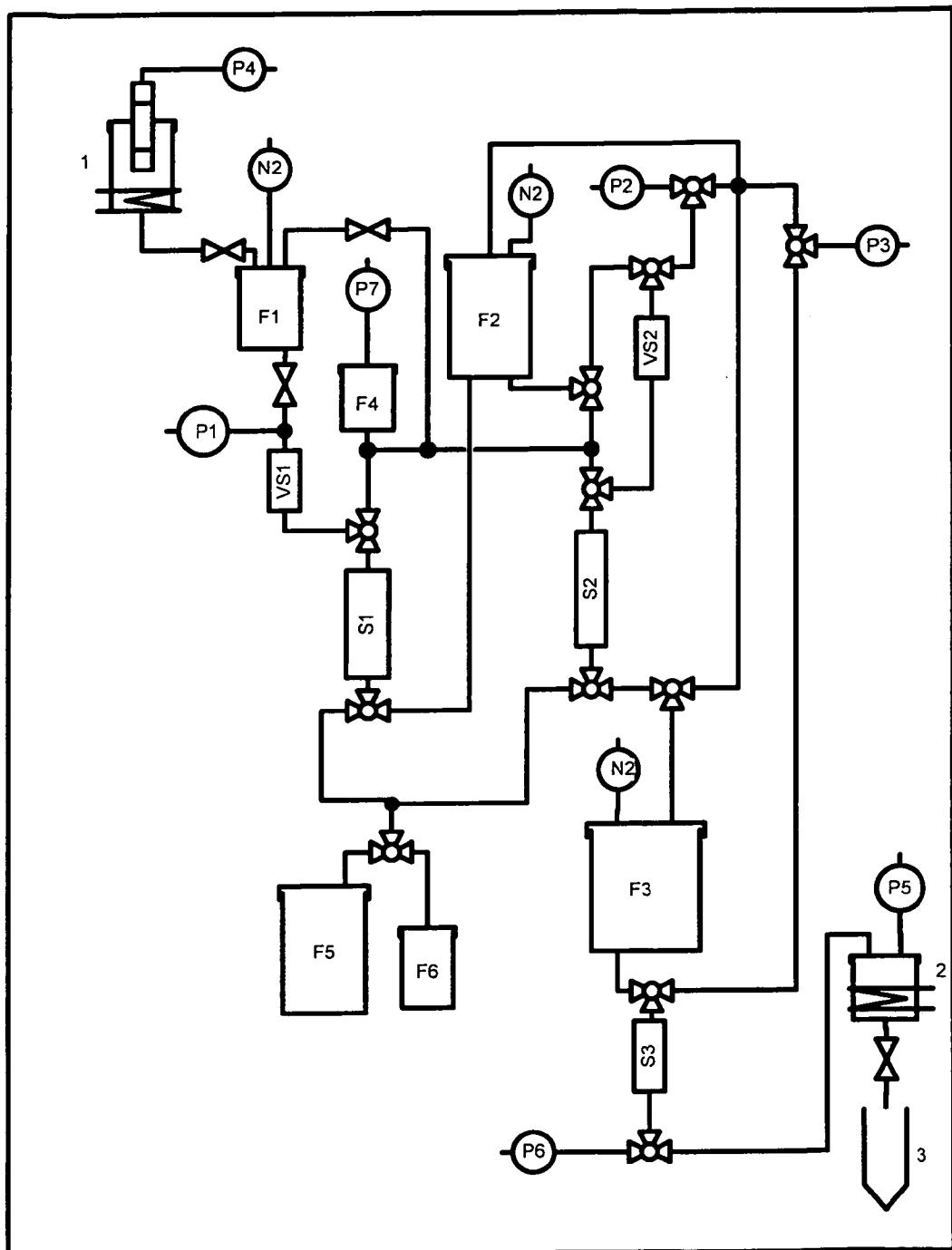


Fig. 1

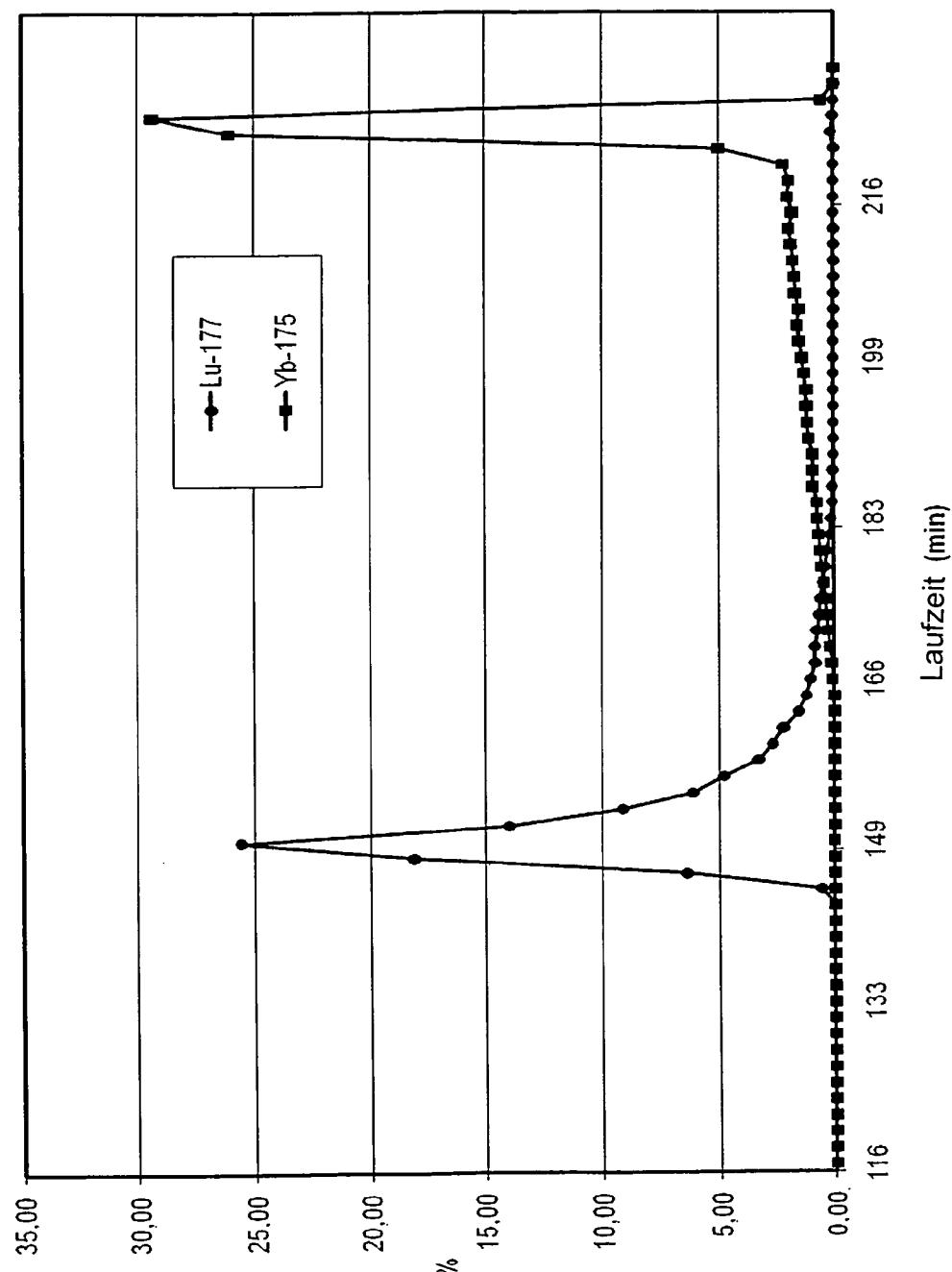


Fig. 2

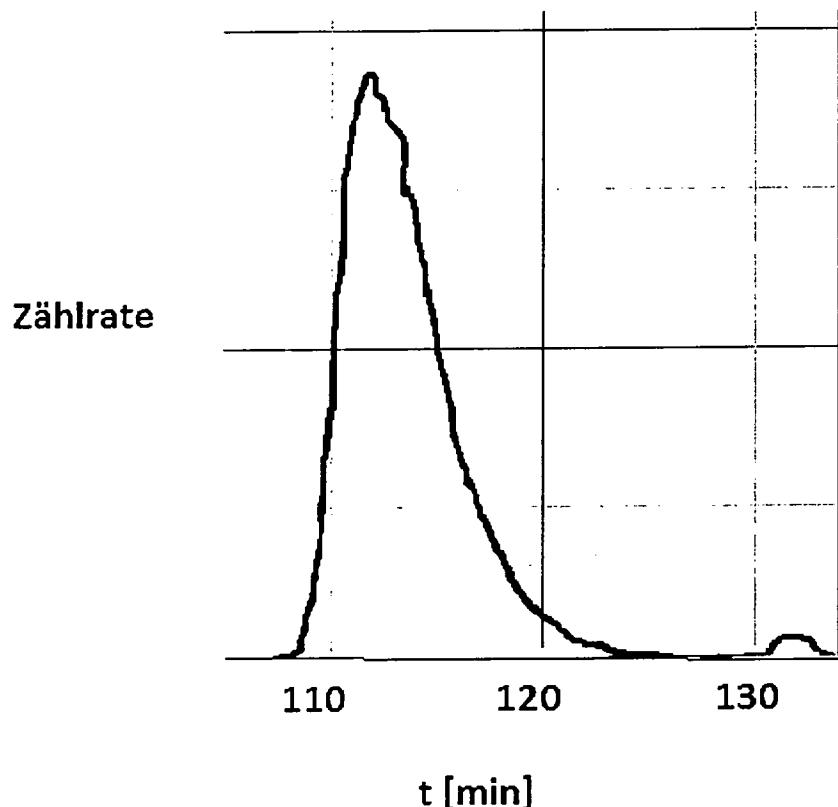


Fig. 3

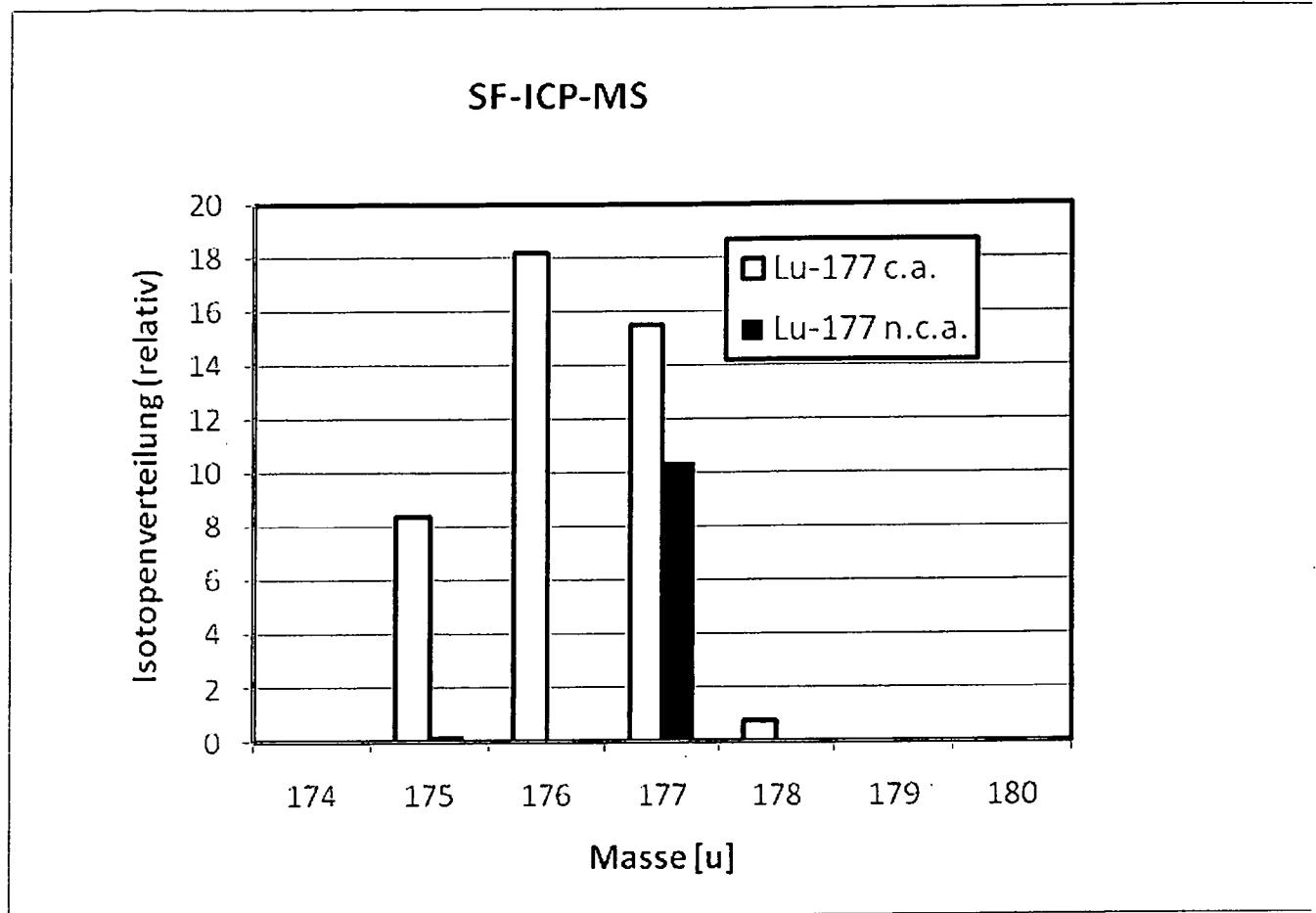


Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/056644

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G21G1/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G21G

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2010 223827 A (JAPAN ATOMIC ENERGY AGENCY; UNIV GUNMA) 7 October 2010 (2010-10-07) PAJ Zusammenfassung; paragraph [0012] ----- A HASHIMOTO, MATSUOKA, H UCHIDA: "Production of no-carrier-added ^{177}Lu via the $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ process", JOURNAL OF RADIOANALYTICAL AND NUCLEAR CHEMISTRY, vol. 255, no. 3, 1 March 2003 (2003-03-01), , pages 575-579, XP002678871, ISSN: 0236-5731 Introduction; Experimental; page 575 ----- - / --	12-16
		1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 June 2012	11/07/2012

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Smith, Christopher

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No
PCT/EP2012/056644

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 716 353 B1 (MIRZADEH SAED [US] ET AL) 6 April 2004 (2004-04-06) cited in the application abstract; claims -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/056644

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2010223827	A 07-10-2010	NONE	
US 6716353	B1 06-04-2004	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/056644

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. G21G1/00
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
G21G

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JP 2010 223827 A (JAPAN ATOMIC ENERGY AGENCY; UNIV GUNMA) 7. Oktober 2010 (2010-10-07) PAJ Zusammenfassung; Absatz [0012] -----	12-16
A	HASHIMOTO, MATSUOKA, H UCHIDA: "Production of no-carrier-added ^{177}Lu via the $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ process", JOURNAL OF RADIOANALYTICAL AND NUCLEAR CHEMISTRY, Bd. 255, Nr. 3, 1. März 2003 (2003-03-01), Seiten 575-579, XP002678871, ISSN: 0236-5731 Introduction; Experimental; Seite 575 ----- - / --	1-16



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28. Juni 2012

11/07/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Smith, Christopher

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP2012/056644**C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 6 716 353 B1 (MIRZADEH SAED [US] ET AL) 6. April 2004 (2004-04-06) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche -----	1-16
1		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/056644

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 2010223827 A	07-10-2010	KEINE	
US 6716353 B1	06-04-2004	KEINE	