



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0030877

(51)⁷ A61K 51/10

(13) B

(21) 1-2015-04741

(22) 05/06/2014

(86) PCT/EP2014/061743 05/06/2014

(87) WO2014/195423 11/12/2014

(30) 1310028.4 05/06/2013 GB

(45) 25/01/2022 406

(43) 25/03/2016 336A

(73) BAYER AS (NO)

Kjelsåsveien 172A, N-0884 Oslo, Norway

(72) FRENVIK, Janne Olsen (NO); RYAN, Olav B (NO); CUTHBERTSON, Alan (GB).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ DUNG DỊCH TINH CHẾ CHỨA ÍT NHẤT MỘT CHẤT ĐỒNG VỊ THORI PHÁT RA ALPHA VÀ KIT ĐỂ TẠO RA DƯỢC PHẨM CHỨA ÍT NHẤT MỘT PHỨC CHẤT ĐỒNG VỊ THORI PHÁT RA ALPHA

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dung dịch tinh chế chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha. Phương pháp này bao gồm bước cho dung dịch chứa phức chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một chất đồng vị radi tiếp xúc với ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với chất đồng vị radi và tiếp theo tách dung dịch ra khỏi chất gắn kết chọn lọc. Sáng chế còn đề cập đến kit để tạo ra dược phẩm chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha, thiết bị phân phối bao gồm dung dịch chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một chất đồng vị radi và phương pháp bào chế dung dịch tiêm chứa phức chất đồng vị thori phát ra alpha.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực liệu pháp điều trị nuclit nội phóng xạ và cụ thể là đến liệu pháp điều trị nuclit nội phóng xạ alpha. Cụ thể, sáng chế đề cập đến tính an toàn và hiệu quả của được phẩm sử dụng trong liệu pháp điều trị nuclit nội phóng xạ, và đến phương pháp bào chế được phẩm này, việc điều trị và lưu trữ an toàn. Cụ thể hơn là, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dung dịch tinh chế chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha, kit để tạo ra được phẩm chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha, thiết bị phân phối bao gồm dung dịch chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một chất đồng vị radi và phương pháp bào chế dung dịch tiêm chứa phức chất đồng vị thori phát ra alpha.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

WO 2012131378 bộc lộ phương pháp loại bỏ nuclit con radi ra khỏi thori trên tầng alginat.

Nguyên lý cơ bản của liệu pháp điều trị nuclit nội phóng xạ là sự phá huỷ lựa chọn các loại tế bào không mong muốn, ví dụ, đối với liệu pháp điều trị bệnh ung thư. Sự phân rã phóng xạ giải phóng lượng năng lượng đáng kể, được mang bởi các hạt năng lượng cao và/hoặc bức xạ điện từ. Năng lượng giải phóng gây tổn hại độc tế bào đối với tế bào, dẫn đến sự chết tế bào trực tiếp hoặc gián tiếp. Hiển nhiên là, sẽ là hữu hiệu để điều trị bệnh, sự phát xạ phải được tạo đích theo cách ưu tiên đối với mô mắc bệnh sao cho năng lượng và tổn hại tế bào này chủ yếu loại trừ tế bào khối u không mong muốn hoặc tế bào mà trợ giúp sự sinh trưởng khối u.

Một số nguồn phát xạ hạt beta đã được xét đến là hữu hiệu trong việc điều trị bệnh ung thư. Gần đây hơn, nguồn phát xạ alpha đã được tạo đích để sử dụng trong các chất kháng khối u. Trong một vài trường hợp, nguồn phát xạ alpha khác với nguồn phát xạ beta, ví dụ, chúng có năng lượng cao hơn và dãy ngắn hơn trong mô. Dãy phát xạ của nguồn phát xạ alpha thông thường trong vùng lân cận sinh lý thường nhỏ hơn 100 μ m, chỉ tương đương vài đường kính tế bào. Dãy tương đối ngắn này làm cho

nguồn phát xạ alpha được thích hợp một cách đặc biệt để điều trị khối u bao gồm vi di căn, bởi vì khi chúng được tạo đích và được kiểm soát một cách hữu hiệu, tương đối ít năng lượng phát xạ sẽ đi ra ngoài tế bào đích, do đó làm giảm thiểu tổn hại đối với mô khỏe mạnh xung quanh. Ngược lại, hạt beta có dây 1mm hoặc lớn hơn trong nước.

Năng lượng phát xạ hạt alpha là ở mức cao so với năng lượng từ hạt beta, tia gamma và tia X, thường là từ 5 đến 8MeV, hoặc cao hơn từ 5 đến 10 lần so với phát xạ hạt beta và cao hơn ít nhất 20 lần so với phát xạ gamma. Việc cung cấp một lượng rất lớn năng lượng trong khoảng cách rất ngắn thu được việc truyền năng lượng tuyến tính (linear energy transfer-LET) ở mức cao một cách khác thường phát xạ alpha khi so với phát xạ beta hoặc gamma. Việc này giải thích tính độc tế bào khác thường của nuclit phóng xạ phát ra alpha và cũng áp đặt các yêu cầu nghiêm ngặt đối với mức độ kiểm soát và nghiên cứu sự phân bố nuclit phóng xạ cần thiết để ngăn ngừa các tác dụng phụ không thể chấp nhận được do sự chiếu xạ mô khỏe mạnh.

Do đó, trong khi rất có hiệu lực, sẽ quan trọng để phân phối nuclit phóng xạ phát ra alpha vào mô với ít hoặc không có sự hấp thu trong mô không mắc bệnh. Việc này có thể đạt được theo cách tương tự với cách đã được thể hiện khi phân phối nuclit phóng xạ phát ra beta ytri-90 (Y-90) bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng tiếp hợp với phân tử tạo chelat DTPA làm chất mang, nghĩa là được phẩm phóng xạ được sử dụng về mặt lâm sàng Zevalin® (Goldsmith, S.J, Semin. Nucl. Med. 40: 122-35. Liệu pháp điều trị miễn dịch phóng xạ của bệnh ung thư hạch bạch huyết: Bexxar and Zevalin.). Do đó, phức hệ của nuclit phóng xạ và thể tiếp hợp chất mang-chất tạo chelat là được dùng. Bên cạnh các kháng thể có chiều dài đầy đủ có các nguồn gốc khác nhau, các loại chất mang protein khác đã được mô tả, bao gồm các mảnh kháng thể (Adams et al., điều trị đơn lẻ của CHX-A"-C6.5 diabody đánh dấu ytri-90 ức chế sự sinh trưởng của mô ghép khác loài khối u của người được thiết lập ở chuột thiếu hụt miễn dịch. Ấn phẩm: Cancer Res. 64: 6200-8, 2004), các kháng thể miễn (Tijink et al., tạo đích khối u được cải thiện của các nanobody thụ thể nhân tố sinh trưởng kháng biểu bì qua sự gắn kết albumin: thu được lợi ích của kỹ thuật nanobody điều biến. Mol. Cancer Ther. 7: 2288-97, 2008), lipochalin (Kim et al., nhận biết ái lực ở mức cao của lanthanit(III) tạo chelat phức hệ bởi lipocalin 2 được lập trình lại của người. J. Am.

Chem. Soc. 131: 3565-76, 2009), các phân tử affibody (Tolmachev et al., liệu pháp điều trị nuclit phóng xạ của vi mô ghép khác loài dương tính HER2 bằng cách sử dụng phân tử affibody đặc hiệu HER2 được đánh dấu ^{177}Lu . Ấn phẩm: Cancer Res. 15:2772-83, 2007) và peptit (Miederer et al., đánh giá cận lâm sàng của nuclit phát ra hạt alpha ^{225}Ac đối với liệu pháp điều trị phóng xạ thụ thể somatostatin của khối u thần kinh nội tiết. Ấn phẩm: Clin. Cancer Res. 14:3555-61, 2008).

Sự phân huỷ hoặc “sự phân rã” của nhiều nguồn phát xạ alpha có liên quan về mặt dược phẩm dẫn đến sự hình thành nuclit “con” mà cũng có thể phân rã với việc giải phóng phát ra alpha. Sự phân rã của nuclit con có thể dẫn đến sự hình thành loại nuclit thứ ba, mà cũng có thể là nguồn phát xạ alpha, dẫn đến chuỗi phân rã phóng xạ liên tục, “chuỗi phân rã”. Do đó, dược phẩm chứa nguồn phát xạ alpha có liên quan về mặt dược phẩm cũng thường chứa các sản phẩm phân rã mà tự bản thân chúng là nguồn phát xạ alpha. Trong trường hợp này, dược phẩm sẽ chứa hỗn hợp gồm các nuclit phóng xạ, dược phẩm mà phụ thuộc vào thời gian sau khi bào chế và chu kỳ nửa phân rã của các nuclit phóng xạ khác nhau trong chuỗi phân rã.

Năng lượng rất cao của hạt alpha, dược phẩm kết hợp với khối lượng đáng kể của nó, dẫn đến xung lượng đáng kể được tạo ra đối với hạt phát ra khi phân rã hạt nhân. Kết quả là, khi hạt alpha được giải phóng bằng nhau nhưng xung lượng đối nhau được tạo ra để duy trì hạt nhân con, dẫn đến “sự dội lại hạt nhân”. Sự dội này là mạnh một cách đáng kể để phá vỡ hầu hết các liên kết hoá học và ép nuclit con được tạo ra mới ra ngoài phức hệ chelat trong đó chất đồng vị thori phát ra alpha được đặt vào khi phân huỷ. Việc này là có ý nghĩa ở mức cao trong đó tự bản thân hạt nhân con là nguồn phát xạ alpha hoặc là một phần của chuỗi phân rã phóng xạ liên tục.

Do tác dụng dội lại được mô tả trên đây và do sự thay đổi về bản chất hoá học khi phân rã phóng xạ, các nuclit con do đó được tạo ra từ sự phân rã phóng xạ của nuclit phóng xạ được hợp nhất ban đầu có thể không tạo phức hệ với chất chelat hoá. Do đó, ngược với chất đồng vị thori phát ra alpha, các nuclit con và các sản phẩm tiếp theo trong chuỗi phân rã có thể không được gắn vào chất mang. Do đó, việc lưu trữ của dược phẩm phóng xạ phát ra alpha sẽ thường dẫn đến sự kết tụ “sinh trưởng trong” của các nuclit con tự do và các nuclit phóng xạ tiếp theo trong chuỗi phân rã, mà

không được gắn kết hoặc tạo chelat một cách hữu hiệu hơn nữa. Các đồng vị phóng xạ không gắn kết là không được kiểm soát bởi các cơ chế tạo đích được hợp nhất vào trong được phẩm mong muốn và do đó có thể mong muốn loại bỏ các nuclit con tự do trước khi dùng liều cho người bệnh.

Do đồng vị phóng xạ thori-227 sẽ được sinh ra và được tinh chế trong nhà máy sản xuất chuyên dụng, khoảng thời gian lưu trữ nhất định giữa sự hình thành, vận chuyển, tạo phức hệ và dùng liều là không thể tránh được và có thể mong muốn rằng được phẩm là không chứa nuclit con nếu có thể thực hiện được. Vấn đề đáng kể gặp phải với các phương pháp trước đây là để dùng được phẩm có thể tái sản xuất chứa nuclit phóng xạ alpha được tạo đích, mà không chứa lượng có thể thay đổi của nuclit phóng xạ alpha không tạo đích (ví dụ, nuclit con tự do) so với lượng tạo đích. Còn có thể mong muốn làm giảm sự phơi trần của thành phần hữu cơ như các phần gắn kết/tạo đích và/hoặc các phối tử để ion hoá phát xạ alpha. Việc loại bỏ các đồng vị phóng xạ tự do ra khỏi dung dịch góp phần vào làm giảm sự phân giải bằng phóng xạ của các thành phần này và do đó hỗ trợ để lưu trữ chất lượng của các được phẩm hoặc dung dịch tiền chất.

Mặc dù sự phân rã nuclit mong muốn trong thời gian lưu trữ và vận chuyển có thể được tính toán và được hiệu chỉnh, việc này không ngăn ngừa sự kết tụ của các sản phẩm con không tạo đích mà có thể làm cho được phẩm độc hơn và/hoặc làm giảm thời gian lưu trữ an toàn và/hoặc làm thay đổi cửa sổ điều trị theo các cách không mong muốn. Ngoài ra, do đó sẽ là có lợi đối với được phẩm là không chứa nuclit con nếu có thể thực hiện được và quy trình để sản xuất liệu sản phẩm được chất được thiết lập mà bảo đảm liều được tiêm có được phẩm mà có thể được đảm bảo như là an toàn có thể chấp nhận được.

Các sự kiện sau khi phân huỷ thori-227 có thể được xét đến như sự minh hoạ của thử thách.

Với chu kỳ nửa phân rã khoảng 18,7 ngày thori-227 phân huỷ thành radi-223 khi giải phóng hạt alpha. Radi-223 lần lượt có chu kỳ nửa phân rã khoảng 11,4 ngày và phân huỷ thành radon-219, nâng lên thành poloni-215, mà nâng lên thành chì-211. Mỗi trong số các bước này nâng lên sự phát ra alpha và chu kỳ nửa phân rã của radon-

219 và poloni-215 lần lượt là nhỏ hơn 4 giây và nhỏ hơn 2 mili giây. Kết quả cuối cùng là ở chỗ tính phóng xạ trong dung dịch mới tạo ra chứa thori-227 được tạo chelat chẳng hạn sẽ tăng trong 19 ngày đầu tiên và sau đó bắt đầu giảm. Rõ ràng là, lượng thori-227 sẵn có để được tạo đích với khối u là giảm một cách liên tục và do đó phân đoạn của tổng tính phóng xạ thu được từ thori-227 là giảm trong khoảng thời gian 19 ngày, khi đạt đến trạng thái cân bằng. Nếu các nuclid con có thể được loại bỏ một cách rõ ràng trong quy trình đơn giản, chỉ có lượng thori-227 (ví dụ, được tạo phức với chất mang phân tử sinh học) có thể phải được xét đến và cửa sổ điều trị-môi quan hệ giữa tác dụng điều trị và tác dụng bất lợi sẽ không liên quan đến thời gian lưu trữ trước khi loại bỏ các chất đồng vị con. Việc này có thể tiếp tục trong thời gian lưu trữ sản phẩm hoặc có thể ngay trước khi dùng, sao cho ở thời gian bào chế và tạo phức hệ dẫn đến sản phẩm được chất.

Do đó, có nhu cầu không ngừng về dược phẩm điều trị phóng xạ được cải thiện (đặc biệt là đối với nuclid phóng xạ phát ra alpha) và quy trình sản xuất dung dịch sẵn để tiêm mà tác dụng sinh học của chúng có thể được đánh giá về mặt tái sinh, mà không cần phải xét đến các nuclid phóng xạ sinh trưởng trong được tạo ra trong chuỗi phân rã phóng xạ. Hơn nữa, có nhu cầu về các phương pháp điều trị phóng xạ và kit cho phép bào chế dễ dàng dược phẩm phóng xạ cuối cùng trong các điều kiện vô trùng một cách trực tiếp trước khi dùng cho người bệnh. Ngoài ra, có thể mong muốn với quan điểm sản xuất các sản phẩm thương mại chất lượng cao mà đáp ứng các tiêu chuẩn nghiêm ngặt của nguyên lý cGMP mà quy trình sản xuất có thể phải tuân theo sự tự động hoá với sự can thiệp bằng tay tối thiểu trong quá trình tạo ra liều.

Sáng chế đề cập đến dược phẩm, phương pháp và quy trình loại bỏ các nuclid con cation ra khỏi dược phẩm phóng xạ chứa chất đồng vị thori phát ra alpha, mà có thể là trong dung dịch hoặc được tạo chelat một cách ổn định thành thực thể bao gồm phối tử và gốc hướng đích, nghĩa là chất đồng vị thori phát ra alpha được tạo phức hoặc có thể tạo phức với phối tử mà tự bản thân nó được tiếp hợp với gốc hướng đích (như kháng thể). Cụ thể là, các tác giả sáng chế đã thiết lập một cách ngạc nhiên rằng chất đồng vị radi có thể được bắt giữ một cách an toàn và đáng tin cậy lên các chất gắn kết chọn lọc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và

hydroxyapatit gồm, một cách liên tục trong quá trình lưu trữ chất đồng vị thori phát ra alpha và/hoặc ngay trước khi dùng chất đồng vị thori phát ra alpha ở dạng dược phẩm phóng xạ. Chất đồng vị thori được bắt giữ bởi chất gắn kết chọn lọc đặc biệt là chất đồng vị thori phát ra alpha hoặc nguồn phát ra đối với chất đồng vị thori phát ra alpha thường được tạo ra trong quá trình phân rã của chất đồng vị thori phát ra alpha cha mẹ và/hoặc bằng việc phân rã hơn nữa của các chất đồng vị radi thu được. Chuỗi phân rã thông thường đối với ^{227}Th được mô tả trong bản mô tả này và chất đồng vị biểu thị ở chỗ chuỗi tạo ra các chất đồng vị radi được ưu tiên mà có thể được loại bỏ và/hoặc được bắt giữ theo các khía cạnh khác nhau của sáng chế. Dược phẩm điều trị cuối cùng thu được từ ứng dụng sáng chế là thích hợp để sử dụng trong điều trị các bệnh ung thư và không ung thư.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm cho phép loại bỏ chất đồng vị radi trong quá trình lưu trữ và/hoặc ngay trước khi dùng (ví dụ, tiêm) trong đó các chất đồng vị radi sinh trưởng trong được loại bỏ. Việc này dẫn đến việc đồng dùng tối thiểu của các chất đồng vị radi và do đó giảm thiểu liều phóng xạ và tổn hại phóng xạ đối với các mô bình thường và không đích.

Do đó, chỉ có nồng độ và chu kỳ nửa phân rã của chất đồng vị thori phát ra alpha và của các chất đồng vị radi được tạo ra in vivo phải được xét đến khi tính toán liều phóng xạ thu được thu được bởi người bệnh. Quan trọng nhất là, việc này dẫn đến trạng thái tái sinh xét đến mối quan hệ giữa hiệu quả và tác dụng bất lợi. Do đó, cửa sổ điều trị sẵn có sẽ không thay đổi theo thời gian lưu trữ của dược phẩm.

Theo cách khác; bằng cách áp dụng sáng chế, mối quan hệ giữa tác dụng kháng khối u mong muốn và tác dụng bất lợi có thể có liên quan một cách trực tiếp đến nồng độ đo được của chất đồng vị thori phát ra alpha và trở nên phụ thuộc vào thời gian lưu trữ của dược phẩm. Trong trường hợp trong đó nồng độ của chất đồng vị thori phát ra alpha có thể được xác định bằng cách đo một hoặc nhiều lần phát ra song song của phóng xạ gama, tách một cách đầy đủ và phát ra gama từ các lần phát ra con, việc này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị tiêu chuẩn ở dược phẩm phóng xạ. Trong thực tế, nếu sản phẩm dược chất là tinh khiết so với chất đồng vị thori phát ra alpha, liều thích hợp của dược phẩm sẽ chỉ phụ thuộc vào thời gian sau khi sản xuất và

có thể được lập bảng kê. Về nguyên lý, không có nhu cầu để đo hơn nữa ở lâm sàng và được phẩm phóng xạ tương ứng có thể được xử lý theo cách tương tự với được phẩm độc khác bất kỳ (mặc dù quy trình này có thể ngược với thực tiễn, mà được dựa trên thực tế rằng tính phóng xạ có thể đo được một cách dễ dàng). Khả năng của quy trình mới và đơn giản hoá này để xử lý lâm sàng các phép điều trị phóng xạ phát ra alpha tạo đích là quan trọng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc cung cấp kit đối với được phẩm. Thông thường, kit được cung cấp cho nhà thuốc trong bệnh viện hoặc được phẩm phóng xạ trung tâm và có thể được tạo ra để dùng trong thời gian ngắn (ví dụ, ít hơn 6 giờ) hoặc ngay lập tức (ví dụ, ít hơn một giờ) trước khi dùng. Có thể có lợi ích đáng kể nếu việc tinh chế chất đồng vị thori phát ra alpha có thể được hoàn thành tại thời điểm sẵn có của được phẩm để dùng. Có thể có lợi hơn nữa nếu việc tinh chế đó có thể được thực hiện mà không cần phải mất chi phí đáng kể và không cần phải xử lý phức tạp, do tất cả việc xử lý vật liệu phóng xạ là được giảm thiểu theo cách mong muốn.

Kit theo sáng chế có thể ở dạng thiết bị, ví dụ, cát xét phóng thí nghiệm, trong đó ống hoặc lọ nhỏ chứa các chất khác nhau được gắn vào, cũng như ống tiêm để chứa dạng liều cuối cùng của được phẩm có thể tiêm. Thiết bị thực hiện các thao tác mà cũng có thể được thực hiện bằng tay.

Các tác giả sáng chế đã thiết lập được rằng một vài vật liệu gắn kết lựa chọn, đặc biệt là ở dạng hoặc được giữ cố định trên chất rắn hoặc gel, sẽ, đến mức độ lớn, giữ lại các chất đồng vị radi sau khi phân rã chất đồng vị thori phát ra alpha. Tính lựa chọn của các vật liệu này cho phép giữ lại các chất đồng vị radi nhưng cho phép chất đồng vị thori phát ra alpha tạo phức được đi tự do qua bộ lọc hoặc để lại trong dung dịch trong khi các con được giữ lại. Việc này tạo ra lợi ích đáng kể trong việc bào chế và phân phối được phẩm phóng xạ chất lượng cao mà có thể được tạo ra một cách trực tiếp hoặc ngay trước khi dùng nhưng được phân phối với mức lây nhiễm tương đối thấp từ các chất đồng vị radi không tạo phức.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đáp ứng nhu cầu không ngừng về dược phẩm điều trị phóng xạ được cải thiện (đặc biệt là đối với nuclit phóng xạ phát ra alpha) và quy trình sản xuất dung dịch sẵn để tiêm mà tác dụng sinh học của chúng có thể được đánh giá về mặt tái sinh, mà không cần phải xét đến các nuclit phóng xạ sinh trưởng trong được tạo ra trong chuỗi phân rã phóng xạ. Hơn nữa, có nhu cầu về các phương pháp điều trị phóng xạ và kit cho phép bào chế dễ dàng được phẩm phóng xạ cuối cùng trong các điều kiện vô trùng một cách trực tiếp trước khi dùng cho người bệnh. Ngoài ra, có thể mong muốn với quan điểm sản xuất các sản phẩm thương mại chất lượng cao mà đáp ứng các tiêu chuẩn nghiêm ngặt của nguyên lý cGMP mà quy trình sản xuất có thể phải tuân theo sự tự động hoá với sự can thiệp bằng tay tối thiểu trong quá trình tạo ra liều.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình dùng trong dược phẩm có khả năng tạo ra chất đồng vị thori phát ra alpha tạo phức (tuỳ ý ở dạng thể tiếp hợp phân tử sinh học). Tốt hơn là, quy trình này bao gồm chất gắn kết chọn lọc làm thành phần then chốt được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gồm có khả năng hấp thụ theo cách lựa chọn, gắn kết, tạo phức hoặc theo cách khác loại bỏ ra khỏi dung dịch chất đồng vị radi được tạo ra trong quá trình phân rã của thori-227.

Do đó, khía cạnh then chốt của sáng chế là phương pháp điều chế dung dịch tinh chế chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha, phương pháp này bao gồm bước cho dung dịch chứa phức chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một chất đồng vị radi tiếp xúc với ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với chất đồng vị radi này và tiếp theo tách dung dịch chứa phức chất đồng vị thori phát ra alpha ra khỏi ít nhất một chất gắn kết chọn lọc, trong đó chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gồm.

Theo tất cả các khía cạnh của sáng chế, các chất đồng vị radi thường không được tạo phức. Việc này có thể là kết quả của sự đối lại động học được tạo ra khi phân rã alpha và/hoặc như là kết quả của các đặc tính tạo phức khác nhau giữa chất đồng vị thori phát ra alpha và chất đồng vị radi.

Ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã thiết lập được rằng các vật liệu gắn kết lựa chọn thích hợp (như được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, vật liệu nhựa pha rắn) là hữu hiệu ở mức cao trong việc hấp thụ các chất đồng vị radi không tạo phức không mong muốn theo sự ưu tiên đối với thori phức chất tùy ý được tiếp hợp với các gốc hướng đích (như các phân tử sinh học). Do đó, theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra dung dịch tiêm bao gồm ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha phức chất hầu như không chứa chất đồng vị radi, phương pháp này bao gồm bước cho mẫu tiếp xúc với chất gắn kết chọn lọc thích hợp, trong đó chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gốm. Tốt hơn là, việc tiếp xúc này sẽ bằng các bước tinh chế/lọc đơn giản thu được các dược phẩm tinh khiết về mặt hoá phóng xạ ở mức cao bao gồm hàm lượng phức chất đồng vị thori phát ra alpha ở mức cao (tùy ý được tiếp hợp với gốc hướng đích). Thông thường, việc tách phức chất thori được đánh dấu (và tùy ý thể tiếp hợp) sẽ được tiếp theo ngay bằng việc lọc vô trùng. Điều này là thích hợp một cách đặc biệt do là bước cuối cùng trước khi dùng.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp loại bỏ ít nhất một chất đồng vị radi ra khỏi dung dịch chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha, phương pháp này bao gồm bước cho dung dịch này tiếp xúc với ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với chất đồng vị radi, chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gốm.

Theo sáng chế, chất đồng vị thori phát ra alpha mà được mong muốn để dùng (chất đồng vị thori "cha mẹ") sẽ như được mô tả trong bản mô tả này và sẽ "được tạo phức" hoặc "ở dạng phức chất". Các thuật ngữ này có nghĩa thông thường của chúng ở chỗ chất đồng vị thori phát ra alpha sẽ ở dạng phức chất phối hợp bao gồm cation của chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một phối tử gắn kết vào đó. Các phối tử thích hợp, bao gồm các phối tử được mô tả trong bản mô tả này, là đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Do các dược phẩm có thể được sinh ra từ các adung dịch của sáng chế, nên sáng chế đề xuất các dược phẩm này. Các dược phẩm này sẽ bao gồm dung dịch chứa chất đồng vị thori phát ra alpha và hầu như sẽ không chứa các chất đồng vị radi được biểu

thị trong bản mô tả này. Trong dược phẩm của sáng chế, chất đồng vị thori phát ra alpha sẽ được tạo phức bởi ít nhất một phối tử và phối tử sẽ được tiếp hợp với phần (gắn kết đặc hiệu) tạo đích như được mô tả trong bản mô tả này. Dung dịch của sáng chế có thể được tạo ra một cách trực tiếp trong thiết bị phân phối (như ống tiêm, hộp hoặc thùng ống tiêm) sẵn có để dùng, với sáng chế cho phép tinh chế dung dịch thành dược phẩm tại thời điểm dùng và thậm chí theo tác dụng dùng (ví dụ, bằng việc dùng qua chất gắn kết đặc hiệu thích hợp ở dạng bộ lọc ống tiêm). Do đó, thiết bị của sáng chế có thể là các thiết bị phân phối như ống tiêm. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất thiết bị phân phối bao gồm dung dịch như được mô tả trong bản mô tả này. Thiết bị này có thể còn bao gồm, ví dụ, bộ lọc như bộ lọc vô trùng. Bộ lọc ống tiêm là thích hợp đối với ống tiêm và các thiết bị tương tự.

Do đó, sáng chế đề xuất thiết bị phân phối bao gồm dung dịch chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha phức chất và ít nhất một chất đồng vị radi, thiết bị này còn bao gồm bộ lọc chứa ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với chất đồng vị radi, . Các thiết bị khác của sáng chế mà cũng sẽ bao gồm dung dịch chứa chất đồng vị thori phát ra alpha, phối tử, góc hướng đích và chất gắn kết chọn lọc được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gồm, sẽ ở dạng (tốt hơn là dùng một lần) hộp, cát xét, khối quay, lọ nhỏ, ống thuốc tiêm v.v mà có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế, bằng các bước thủ công và/hoặc bằng các quy trình tự động trong thiết bị tự động.

Khía cạnh then chốt khác của sáng chế là kit mà dược phẩm có thể được tạo ra. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit để tạo ra dược phẩm chứa ít nhất một chất đồng vị phóng xạ phát ra alpha, kit này bao gồm:

- i) dung dịch chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một chất đồng vị radi;
- ii) ít nhất một phối tử;
- iii) góc gắn kết đặc hiệu;

iv) ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với said ít nhất một chất đồng vị radi, chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gồm.

Trong đó, chất đồng vị thori phát ra alpha được tạo phức hoặc có thể tạo phức bởi phối tử mà được tiếp hợp hoặc có thể được tiếp hợp với gốc gắn kết đặc hiệu.

Theo một phương án, chất đồng vị thori phát ra alpha sẽ được tạo phức bởi phối tử nhưng có thể không được tiếp hợp với phần (tạo đích) gắn kết đặc hiệu. Theo cách khác, phối tử có thể được tiếp hợp một cách ổn định với gốc hướng đích và có mặt trong bình riêng biệt với chất đồng vị thori. Nhờ có các phân tử hữu cơ của phức chất (phối tử và/hoặc gốc hướng đích) tách biệt với chất đồng vị thori làm giảm tổn hại phát xạ (ví dụ, oxy hoá) vật liệu hữu cơ do phơi trần với phát xạ alpha trong quá trình lưu trữ.

Theo một phương án, kit có thể được đề xuất như hai lọ nhỏ. Kit này bao gồm lọ nhỏ chất đồng vị thori và lọ nhỏ thứ hai chứa dung dịch đệm chứa thể tiếp hợp phân tử sinh học được tiếp hợp một cách ổn định với phối tử (chelate) mà tạo phức thori-227. Ngay trước khi tạo ra sản phẩm được chất, lọ nhỏ thori-227 được trộn với dung dịch thể tiếp hợp phân tử sinh học.

Việc bắt giữ các nuclit phóng xạ tự do (không tạo phức), cụ thể là các chất đồng vị radi, từ dung dịch chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha phức chất và ít nhất một thành phần hữu cơ (như chất tạo phức và/hoặc chất hướng đích) có tác dụng làm giảm sự phơi trần của thành phần hữu cơ để ion hoá phát xạ không phân rã hơn nữa các chất đồng vị radi tự do. Theo cách tương ứng, sáng chế cũng bộc lộ phương pháp làm giảm sự phân ly bằng phóng xạ của ít nhất một thành phần hữu cơ trong dung dịch chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha, ít nhất một chất đồng vị radi và ít nhất một thành phần hữu cơ (như chất tạo phức và/hoặc chất hướng đích), phương pháp này bao gồm bước cho dung dịch tiếp xúc với ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với chất đồng vị radi này, chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gồm. Phương pháp này có thể được minh hoạ bằng việc giảm nồng độ H_2O_2 trong dung dịch.

Trong tất cả các khía cạnh thích hợp của sáng chế, chất đồng vị radi sẽ thường là “tự do” trong dung dịch. Việc này biểu thị rằng chất đồng vị radi là ở dạng ion hoà tan và không (hoặc không đến mức đáng kể bất kỳ) được tạo phức hoặc gắn kết bởi các phối tử theo sáng chế. Chất đồng vị radi có thể được gắn kết một cách hiển nhiên với chất gắn kết đặc hiệu nhưng thông thường việc này sẽ không phải trong dung dịch (như được mô tả trong bản mô tả này). Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ chất đồng vị radi có nghĩa thông thường của nó trong lĩnh vực này, ở chỗ các nuclid này được tạo ra một cách trực tiếp hoặc một cách gián tiếp từ sự phân rã chất đồng vị phóng xạ khác. Trong trường hợp này, ít nhất một chất đồng vị radi có mặt trong dung dịch được đề cập trong bản mô tả này theo khía cạnh bất kỳ hoặc tất cả các khía cạnh của sáng chế sẽ là sản phẩm phân rã trực tiếp (tạo ra lần thứ nhất) hoặc gián tiếp (tạo ra lần thứ hai, lần thứ ba hoặc tiếp theo) của chất đồng vị thori có mặt trong phức chất đồng vị thori phát ra alpha. Tốt hơn là, ít nhất sản phẩm phân rã tạo ra lần thứ nhất của chất đồng vị thori được bao gồm trong phức chất đồng vị thori phát ra alpha sẽ có mặt trong dung dịch này và sẽ được gắn kết bởi chất gắn kết chọn lọc.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế sẽ được minh hoạ bằng cách dựa vào các ví dụ không giới hạn sau và hình vẽ dưới đây, trong đó:

Fig.1 thể hiện việc tạo ra hydro peroxit bằng sự phân giải bằng phóng xạ của nước với sự có mặt hoặc không có mặt của chất gắn kết chọn lọc.

Fig.2 thể hiện chuỗi phân rã thori-227.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được mô tả trên đây, sẽ phụ thuộc vào thời gian lưu trữ và vận chuyển cách mà sự sinh trưởng trong bao lâu của chất đồng vị radi có mặt trong lọ nhỏ thori tại thời điểm tạo phức. Tuy nhiên, các chất đồng vị radi không tác động đến việc tạo phức của chất đồng vị thori phát ra alpha (thori-227) đến thể tiếp hợp phân tử sinh học như chelat được chọn sao cho chất đồng vị thori có ái lực cao hơn một cách đáng kể đối với chelat so với các chất đồng vị radi. Quy trình theo từng mẻ thứ hai, các chất

đồng vị radi được tách biệt với phân tử sinh học được đánh dấu thori bằng việc lọc qua chất gắn kết đặc hiệu. Chất này có thể là ở dạng hợp lọc pha rắn.

Quy trình tách vật liệu phát ra alpha từ phối tử sinh học và/hoặc gốc hướng đích có lợi ích cộng hợp làm giảm tốc độ phân rã bằng phóng xạ (ví dụ, chất mang phân tử sinh học và/hoặc phân tạo chelat) của dược phẩm phóng xạ. Bởi vì sản phẩm phóng xạ được sản xuất 'gắn với bên cạnh' hơn so với các chiến lược khác hiện nay được dùng, vật liệu này nên có độ tinh khiết hoá học phóng xạ cao hơn và/hoặc độ tinh khiết của vật liệu hữu cơ cao hơn (phối tử và/hoặc gốc hướng đích). Việc này là có lợi khi xét đến việc duy trì các yêu cầu về thời hạn sử dụng.

Các dung dịch tiêm được tạo ra hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp và sử dụng của sáng chế là thích hợp ở mức cao để sử dụng trong liệu pháp điều trị, đặc biệt là để sử dụng trong điều trị các bệnh tăng sản hoặc ung thư. Dược phẩm được tạo ra hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp khác nhau của sáng chế tạo ra các khía cạnh khác của sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dược phẩm" biểu thị dược phẩm chứa nuclit phóng xạ với chất mang dược dụng, tá dược và/hoặc chất pha loãng. Tuy nhiên, dược phẩm có thể không ở dạng mà cuối cùng sẽ được dùng. Ví dụ, dược phẩm có thể còn phải chứa ít nhất một thành phần khác trước khi dùng và/hoặc có thể đòi hỏi các bước bào chế cuối cùng như lọc vô trùng. Thành phần khác có thể, ví dụ, là dung dịch đệm được sử dụng để tạo ra dung dịch cuối cùng thích hợp để tiêm in vivo. Trong bản mô tả sáng chế, dược phẩm có thể chứa hàm lượng đáng kể của nuclit phóng xạ không tạo phức thu được từ chuỗi phân rã phóng xạ của phức nuclit phóng xạ mong muốn mà tốt hơn là sẽ được loại bỏ đến mức độ đáng kể bằng phương pháp theo sáng chế trước khi dùng. Phương pháp này có thể bao gồm việc loại bỏ từng mẻ (ví dụ, gắn kết lựa chọn, tạo chelat, tạo phức hoặc hấp thụ) nuclit phóng xạ không tạo phức trong phần thời gian lưu trữ đáng kể của dược phẩm hoặc có thể diễn ra ở giai đoạn cuối, ngay trước khi dùng.

Ngược với dược phẩm, "dung dịch tiêm" hoặc "dược phẩm cuối cùng" như được sử dụng trong bản mô tả này biểu thị thuốc mà sẵn có để dùng. Dược phẩm này cũng sẽ bao gồm dược phẩm chứa chất đồng vị thori được tạo phức với chất mang

được dụng, tá được và/hoặc chất pha loãng nhưng sẽ còn vô trùng, có tính tương thích hợp và sẽ không chứa hàm lượng không mong muốn của các chất đồng vị radi không tạo phức. Hàm lượng này được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này. Rõ ràng là, dung dịch tiêm sẽ không bao gồm thành phần polyme sinh học bất kỳ, mặc dù polyme sinh học tốt hơn là sẽ được sử dụng trong bào chế đối với dung dịch mà như được mô tả trong bản mô tả này.

Các dung dịch tiêm được tạo ra hoặc có thể được tạo ra bằng bất kỳ trong số các phương pháp của sáng chế tạo ra khía cạnh khác của sáng chế.

Sáng chế đề xuất phương pháp hoặc quy trình đơn giản để tinh chế và bào chế được phẩm cuối cùng vô trùng chứa được phẩm phóng xạ sẵn để dùng, bằng cách sử dụng các kết gắn kết đặc hiệu ở dạng vật liệu hấp thụ và/hoặc bộ lọc để bắt giữ chất đồng vị radi thu được sự tách nhanh chóng chất đồng vị radi trong quá trình lưu trữ và/hoặc ngay trước khi dùng cho người bệnh. Việc tách có thể được tiếp theo bằng việc lọc vô trùng được thực hiện như được phẩm cuối cùng được rút vào trong ống tiêm, tiếp theo để được sử dụng để dùng cho người bệnh hoặc thậm chí có thể diễn ra như một phần tác dụng của việc dùng.

Như được mô tả, sáng chế đề xuất kit đơn giản (như được mô tả trong bản mô tả này) để tinh chế và được phẩm cuối cùng chứa thuốc phóng xạ để sử dụng trong liệu pháp điều trị. Kit của sáng chế có thể, ví dụ, bao gồm bình thori (như lọ nhỏ, ống tiêm hoặc thùng ống tiêm) chứa dung dịch chứa muối thori phóng xạ (ví dụ, muối ^{227}Th), bình (ví dụ, lọ nhỏ) với dung dịch dùng trong được phẩm (ví dụ, phối tử được tiếp hợp với gốc hướng đích như kháng thể hoặc thụ thể), bộ lọc chứa ít nhất một chất gắn kết đặc hiệu đối với (các) nuclit con, tùy ý bộ lọc vô trùng và ống tiêm. Các thành phần của kit có thể tách biệt hoặc được ghép với nhau thành một khối hoặc dòng tế bào tạo ra hệ chặt chẽ làm giảm khả năng đưa vào các sản phẩm phụ không mong muốn trong quá trình sản xuất. Các bước ngăn ngừa trong quá trình mà sự lây nhiễm hoá phóng xạ có thể xảy ra là tiện lợi hiển nhiên của kit có các thành phần được bịt kín hoàn toàn hoặc một phần cùng với nhau sao cho vật liệu vẫn còn lại trong kit như đối với nhiều bước quy trình có thể thực hiện được.

Phần mô tả bộc lộ việc sử dụng quy trình bào chế được phẩm cuối cùng để tiêm, ví dụ, bằng cách sử dụng các thành phần được đề xuất như kit. Quy trình của bất kỳ trong số các phương pháp và/hoặc sử dụng của sáng chế có thể bao gồm bước ủ trong đó dung dịch hoặc được phẩm được trộn ví dụ, bằng cách lắc nhẹ, để cho phép việc tạo phức tối ưu của thori với thể tiếp hợp phân tử sinh học-chelat, tiếp theo bằng việc lọc để loại bỏ các chất đồng vị radi.

Một quy trình ví dụ, để tạo ra dung dịch tiêm chứa chất đồng vị thori phát ra alpha bao gồm các bước:

- a) được phẩm kết hợp dung dịch thứ nhất bao gồm muối hoà tan của chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một chất đồng vị radi với dung dịch thứ hai bao gồm ít nhất một phối tử được tiếp hợp với ít nhất một gốc hướng đích;
- b) ủ dung dịch được được phẩm kết hợp này ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ, từ 0°C đến 50°C, tốt hơn là từ 20°C đến 40°C) trong khoảng thời gian để cho phép phức chất tạo ra giữa phối tử và chất đồng vị thori, do đó tạo ra dung dịch chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha phức chất;
- c) cho dung dịch chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha phức chất tiếp xúc với ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với ít nhất một trong số các chất đồng vị radi này, chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gồm.
- d) tách dung dịch chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha phức chất ra khỏi ít nhất một chất gắn kết chọn lọc.

Trong phương pháp tạo ra dung dịch tiêm, các bước c) và d) cấu thành phương pháp tinh chế mà có thể là theo bất kỳ trong số các phương án thích hợp của sáng chế như được mô tả trong bản mô tả này. Theo phương án này, các nuclit, chất gắn kết, phối tử và tất cả các khía cạnh thích hợp sẽ là như được biểu thị trong bản mô tả này.

Các được phẩm của sáng chế, cùng với các dung dịch tinh chế được tạo ra bằng các phương pháp của sáng chế và dung dịch tiêm được tạo ra bằng các phương pháp của sáng chế sẽ có thể mong muốn có nồng độ thấp của các chất đồng vị radi không tạo phức. Thông thường, ví dụ, nồng độ dung dịch của các chất đồng vị radi nên tốt

hơn là góp phần không nhiều hơn 10% tổng lượng phân rã phóng xạ/đơn vị thời gian (từ dung dịch), với phần còn lại được tạo ra bằng việc phân rã chất đồng vị thori phức chất. Tốt hơn là, việc này sẽ không nhiều hơn 5% tổng lượng và tốt hơn nữa là không nhiều hơn 3%.

Tốt hơn là, các thể tiếp hợp chất đồng vị thori của sáng chế chứa thori-227 trong đó quy trình là hữu hiệu nhất trong việc loại bỏ ^{223}Ra . Các chất đồng vị con khác như được biểu thị trong bản mô tả này cũng có thể được loại bỏ. Trong các dược phẩm của sáng chế và tương ứng trong các dung dịch thu được để tiêm, cũng như trong tất cả các khía cạnh của sáng chế, chất đồng vị thori được tạo phức hoặc có thể tạo phức bằng các chất tạo phức/tạo chelat thích hợp (trong bản mô tả này, thường được gọi là phối tử). Nhiều phối tử thích hợp là đã được biết đến đối với các nuclit phóng xạ phát ra alpha thích hợp khác nhau, như các phối tử được tạo ra chủ yếu từ DOTA (axit 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraaxetic) và các chất tạo chelat vòng lớn khác, ví dụ, chứa nhóm tạo chelat axit hydroxy phthalic hoặc axit hydroxy isophthalic, cũng như các biến thể khác nhau của DTPA (axit dietylen triamin pentaaxetic) hoặc chất tạo chelat chứa octadentat hydroxypyridinon. Các ví dụ, được ưu tiên là các chất tạo chelat bao gồm phần hydroxypyridinon, như phần 1,2 hydroxypyridinon và/hoặc phần 3,2-hydroxypyridinon. Cũng rất thích hợp để sử dụng trong dược phẩm kết hợp với ^{227}Th . Theo một phương án của sáng chế, phức chất đồng vị thori phát ra alpha là phức chất octadentat 3,2-HOPO của ion ^{227}Th .

Trong các dược phẩm của sáng chế và theo cách tương ứng trong các dung dịch thu được để tiêm và tất cả các khía cạnh khác của sáng chế, ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha phức chất tốt hơn là được tiếp hợp hoặc có thể được tiếp hợp với ít nhất một gốc hướng đích (trong bản mô tả này, cũng được mô tả là gốc gắn kết đặc hiệu). Nhiều phần này là đã được biết đến trong lĩnh vực này và gốc hướng đích thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, theo cách đơn lẻ hoặc trong dược phẩm kết hợp. Các gốc hướng đích thích hợp bao gồm poly- và oligo-peptit, protein, các mảnh ADNA và ARN, aptame v.v. Các phần được ưu tiên bao gồm peptit và chất gắn kết protein, ví dụ, avidin, streptavidin, kháng thể đa dòng hoặc đơn dòng (bao gồm các kháng thể loại IgG và IgM) hoặc hỗn hợp gồm protein hoặc các mảnh hoặc cấu trúc của protein.

Các kháng thể, cấu trúc kháng thể, mảnh kháng thể (ví dụ, mảnh Fab, kháng thể miền đơn, mảnh miền biến đổi chuỗi đơn (scFv) v.v), các cấu trúc chứa mảnh kháng thể hoặc hỗn hợp chứa chúng là được ưu tiên một cách đặc biệt.

Các kháng thể, cấu trúc kháng thể, mảnh kháng thể (ví dụ, mảnh Fab hoặc mảnh bất kỳ bao gồm ít nhất một vùng gắn kết kháng nguyên), cấu trúc của mảnh (ví dụ, kháng thể chuỗi đơn) hoặc hỗn hợp của nó là được ưu tiên một cách đặc biệt. Các mảnh thích hợp đặc biệt bao gồm Fab, F(ab')₂, Fab' và/hoặc scFv. Các cấu trúc kháng thể có thể là thuộc kháng thể bất kỳ hoặc mảnh được biểu thị trong bản mô tả này.

Ngoài các thành phần khác nhau được biểu thị trong bản mô tả này, dược phẩm có thể chứa thành phần tương hợp về mặt dược phẩm thích hợp bất kỳ. Trong trường hợp dược phẩm phóng xạ, thường bao gồm ít nhất một chất làm ổn định. Các chất phân huỷ gốc như ascorbat, p-ABA và/hoặc xitrat là thích hợp ở mức cao. Albumin huyết thanh, như BSA, cũng là chất phụ gia thích hợp, đặc biệt là để bảo vệ protein và/hoặc thành phần peptit như kháng thể và/hoặc mảnh của chúng.

Trong các phương pháp và sử dụng của sáng chế, sự tiếp xúc giữa phần dung dịch của dược phẩm và chất gắn kết chọn lọc, chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gốm, có thể diễn ra trong khoảng thời gian kéo dài (ví dụ, ít nhất 30 phút, như ít nhất một 1 giờ hoặc ít nhất 1 ngày). Theo phương án này, chất gắn kết chọn lọc có thể có mặt với dung dịch chứa chất đồng vị thori phát ra alpha trong quá trình lưu trữ. Tuy nhiên, theo phương án khác, việc tiếp xúc này sẽ xảy ra một cách nhanh chóng (như trong ít hơn 30 phút, ít hơn 10 phút, hoặc ít hơn 5 phút (ví dụ, ít hơn 1 phút hoặc không nhiều hơn 30 giây). Theo phương án này, chất gắn kết chọn lọc sẽ thường ở dạng hoặc được gắn kết với vật liệu dạng rắn (như được mô tả trong bản mô tả này) và có thể được tạo ra vào trong cột tách, tấm đệm hoặc bộ lọc mà qua đó dung dịch có thể được đi qua. Việc đi qua này có thể là trong trọng lực hoặc bằng lực ly tâm, có thể được điều khiển bằng việc hút hoặc tốt nhất là sẽ được điều khiển bằng áp suất dương, như bằng việc áp dụng áp suất thùng ống tiêm. Trong trường hợp này, việc tiếp xúc diễn ra khi dung dịch được ép đi qua bộ lọc/tấm đệm/cột. Mặc dù việc tách nhanh chóng là phương pháp được ưu tiên nhất, theo cách khác, việc tiếp xúc và bước lọc có thể được thực hiện

trong khoảng thời gian dài hơn (ví dụ, từ 3 đến 20 phút) để đảm bảo độ tinh khiết hoá phóng xạ tối đa.

Theo phương án khác, việc tiếp xúc/lọc diễn ra trong không nhiều hơn 30 giây tốt hơn là không nhiều hơn 1 phút tiếp theo bằng việc lọc vô trùng và do đó cũng sẽ tạo ra dung dịch vô trùng thích hợp để tiêm. Theo cách tương ứng, kit của sáng chế tùy ý có thể và tốt hơn là còn bao gồm bộ lọc (ví dụ, có kích cỡ lỗ 0,45 μ m hoặc kích cỡ lỗ bằng khoảng 0,22 μ m). Trong tất cả các trường hợp lọc qua bộ lọc có kích cỡ lỗ không lớn hơn 0,45 μ m, tốt hơn là không lớn hơn 0,22 μ m là được ưu tiên. Bộ lọc có thể có tác dụng giữ lại chất gắn kết chọn lọc được dùng trong các khía cạnh khác nhau của sáng chế.

Trong các khía cạnh khác nhau của sáng chế, phần phối tử thường được tiếp hợp hoặc có thể được tiếp hợp với ít nhất trên phần gắn kết (tạo đích) đặc hiệu. Sự tiếp hợp này có thể là bằng liên kết cộng hoá trị (như liên kết cacbon-cacbon, amit, este, ete hoặc amin) hoặc có thể là bằng các tương tác không cộng hoá trị mạnh, như sự gắn kết của cặp gốc gắn kết đặc hiệu, như biotin với avidin/streptavidin. Tốt nhất là, phối tử được tiếp hợp với gốc hướng đích bằng liên kết cộng hoá trị, tùy ý bằng cầu liên kết (như nhóm C1-C10alkyl độc lập được thế ở mỗi đầu bằng rượu, axit, amin, este hoặc nhóm ete).

Trong tất cả các khía cạnh của sáng chế, chất gắn kết chọn lọc thường là dạng rắn hoặc gel hoặc được giữ cố định trên nền rắn hoặc gel (như nền xốp hoặc màng). Việc này cho phép dễ dàng xử lý và tách và cũng dễ dàng cho chất gắn kết chọn lọc tiếp xúc với phức chất đồng vị thori phát ra alpha và tách tiếp theo. Vật liệu "dạng rắn" có thể được dùng như vật liệu mà sẽ giữ hình dạng của nó dưới áp suất cơ học nhẹ bao gồm áp suất được cung cấp bằng việc sử dụng bằng tay ống tiêm hoặc bằng áp suất được cung cấp trong thiết bị tự động. Thông thường, chất gắn kết chọn lọc sẽ ở dạng được giữ cố định vào vật liệu xốp sao cho dung dịch có thể đi qua lỗ của vật liệu. Các nền thích hợp để mang chất gắn kết chọn lọc được mô tả trong bản mô tả này và sẽ được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Các chất này bao gồm các oxit kim loại (ví dụ, silic oxit, alumin, titan oxit) thủy tinh, kim loại, chất dẻo. Chất gắn kết chọn lọc có thể được giữ cố định trên bề mặt của nền hoặc tự bản thân chúng có thể

tạo ra nền xốp. Bất kỳ trong số các vật liệu được biểu thị có thể tạo ra vật mang ở dạng màng, đầu nhựa, đầu gel, cấu trúc lipit tự lắp ráp (ví dụ, liposom), vi hạt, hạt nano, bột, tinh thể và các cấu trúc polyme, nếu thích hợp. Rõ ràng hơn, nhiều hơn một cấu trúc có thể được sử dụng.

Vật liệu chất gắn kết chọn lọc được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit.

Phần mô tả chi tiết về một số vật liệu theo sáng chế và lựa chọn thích hợp để sử dụng làm chất gắn kết chọn lọc được biểu thị dưới đây trong bảng 1.

Bảng 1

Vật liệu	Mô tả
Nhựa trao đổi cation	Nền không thể hoà tan thường ở dạng hạt nhỏ, thường có màu trắng hoặc màu vàng nhạt, được chế tạo từ chất nền polyme hữu cơ. Vật liệu có cấu trúc lỗ được phát triển ở mức cao trên bề mặt mà là vị trí với ion được bẫy và được giải phóng một cách dễ dàng. Việc bẫy ion chỉ diễn ra với việc giải phóng đồng thời của các ion khác; do đó quy trình được gọi là trao đổi ion.
Nhựa loại trừ theo kích cỡ/lọc gel	Sắc ký loại trừ theo kích cỡ (SEC) là phương pháp sắc ký trong đó các phân tử trong dung dịch được tách theo kích cỡ của chúng và trong một số trường hợp là theo trọng lượng phân tử.
Sàng phân tử	Vật liệu chứa lỗ nhỏ có kích cỡ chính xác và đồng nhất mà được sử dụng làm chất hấp phụ
Alginat	(= muối của axit alginic) copolyme tuyến tính với khối polyme đồng nhất lần lượt chứa β -D-mannuronat liên kết (1-4) (M) và gốc C-5 epime α -L-guluronat (G) của nó, được liên kết cộng hoá trị với nhau trong các trình tự hoặc khối khác nhau

Vật liệu	Mô tả
Liposom (được ổn định về mặt không gian)	Túi được tạo ra về mặt nhân tạo chủ yếu gồm có lớp kép lipid. Liposom gồm có phospholipit, tự nhiên và cũng có thể chứa chuỗi lipid hỗn hợp với các đặc tính bề mặt. Thiết kế liposom có thể dùng các phối tử bề mặt.
(Poly-) phosphonat	Phosphonat hoặc axit phosphonic là các hợp chất hữu cơ chứa các nhóm C-PO(OH)_2 hoặc C-PO(OR)_2 (trong đó R=alkyl, aryl). Axit phosphonic đã được biết đến là chất tạo chelat hữu hiệu. Việc đưa nhóm amin vào trong phân tử để thu được $\text{-NH}_2\text{-C-PO(OH)}_2$ làm tăng khả năng gắn kết kim loại của phosphonat.
Hạt nano	hạt nano có kích cỡ nằm trong khoảng từ 100 đến 1 nano-mét. Tỷ lệ bề mặt so với thể tích lớn. Liposom là một ví dụ, về hạt nano.
Phospho-lipit	Nhóm lipid mà là thành phần chính của tất cả các màng tế bào do chúng có thể tạo ra lớp kép lipid. Hầu hết phospholipit chứa diglycerit, nhóm phosphat và phân tử hữu cơ đơn giản như cholin.
Glycolipit	lipit với carbohydrat được gắn vào
Đồng kết tủa	Làm lắng bằng việc kết tủa các chất nền thường có thể hoà tan trong các điều kiện được dùng. Do nguyên tố vi lượng là rất loãng (đôi khi ít hơn một phần tỷ) để gây kết tủa bằng các phương pháp thông thường, thường là được đồng kết tủa với chất mang, chất nền mà có cấu trúc tinh thể tương tự mà có thể hợp nhất nguyên tố mong muốn. Xảy ra bằng việc bao gồm, hấp phụ hoặc bít kín.

Vật liệu	Mô tả
Feritin/ Apoferitin, transferin /apotransferin	Feritin là phức chất protein hình cầu giữ sắt ở dạng có thể hoà tan và không độc. Feritin mà không được được phẩm kết hợp với sắt được gọi là apoferitin. Transferin là glycoprotein huyết tương máu gắn kết sắt mà kiểm soát hàm lượng sắt tự do trong dịch sinh học.
Lipo-protein	lắp ráp sinh hoá học mà chứa protein và lipid
xyclo-dextrin	Oligosacarit mạch vòng
Axit phytic (phytat khi ở dạng muối)	Hợp chất phospho có tác dụng tạo chelat. Nó xuất hiện tự nhiên trong thực vật do muối canxi magie không thể hoà tan và là nguồn chính của phosphat trong chế độ ăn, mặc dù có sự tranh cãi đối với mức sinh khả dụng của nó. Sự hấp thu dư của phytat được kết hợp với các thiếu hụt của nguyên tố như canxi, sắt và kẽm.
Sự cải biến bề mặt	Các chất có ái lực có thể thực hiện được đối với 223-Ra: Axit phytic Phospholipit Phosphonat Chất mang: Liposom Hạt micron/hạt nano/nhựa/alginat/hạt polyme/ xyclodextrin

Theo một khía cạnh, (các) chất gắn kết chọn lọc là ở dạng cột hoặc bộ lọc. Theo các phương án này và phương án thích hợp khác, phương pháp tiếp xúc sẽ là dòng dung dịch chảy qua hoặc đi qua chất gắn kết chọn lọc. Theo cách khác, khi chất gắn kết chọn lọc được giữ cố định trên vật mang thì dòng có thể chảy qua hoặc đi qua vật mang này. Dòng tiếp theo đi qua màng lọc vô trùng (như được mô tả trong bản mô tả này) là được ưu tiên.

Dung dịch tiêm thu được từ dược phẩm hoặc dạng bào chế của sáng chế là thích hợp để điều trị khoảng bệnh và là thích hợp một cách đặc biệt để điều trị các bệnh liên quan đến sự tăng sinh tế bào không mong muốn, như bệnh tăng sản và bệnh ung thư. Ví dụ, các bệnh ung thư di căn và không di căn như bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và tế bào không nhỏ, khối u ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, xa côm, bệnh ung thư hạch bạch huyết, bệnh bạch cầu, khối u tuyến tiền liệt và khối u gan tất cả là các đích thích hợp. "Đối tượng" của điều trị có thể là con người hoặc động vật, đặc biệt là động vật có vú, đặc biệt hơn là động vật linh trưởng, chó, mèo hoặc động vật có vú gặm nhấm.

Các khía cạnh khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm theo sáng chế, hoặc theo cách khác sử dụng dược phẩm theo sáng chế để sản xuất thuốc để sử dụng trong liệu pháp điều trị. Liệu pháp điều trị này là đặc biệt để điều trị các bệnh bao gồm các bệnh được kể đến trên đây trong bản mô tả này. Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này, gồm có điều trị tích cực và điều trị phòng ngừa, điều trị nguyên nhân và triệu chứng và làm dịu.

Việc sử dụng thuốc thu được từ sáng chế trong liệu pháp điều trị có thể là một phần của liệu pháp điều trị được phẩm kết hợp, mà bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị này dùng dung dịch tiêm theo sáng chế và một hoặc nhiều phép điều trị bổ sung. Phép điều trị bổ sung thích hợp bao gồm phẫu thuật, hoá học trị liệu và liệu pháp phóng xạ (đặc biệt là liệu pháp phóng xạ chùm ngoài).

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao gồm thiết bị, kit như được mô tả trong bản mô tả này. Kit này sẽ bao gồm chất đồng vị thori phát ra alpha, phối tử, gốc hướng đích và vật liệu gắn kết lựa chọn để gắn kết các chất đồng vị radi, chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gốm. Thông thường, khi sử dụng, chất đồng vị thori phát ra alpha sẽ có mặt như phức chất đồng vị thori phát ra alpha hoặc sẽ được tạo ra thành phức chất bằng sự tiếp xúc giữa dung dịch thứ nhất chứa kit (bao gồm chất đồng vị thori phát ra alpha và chất đồng vị radi bất kỳ) và dung dịch thứ hai chứa kit (bao gồm phối tử được tiếp hợp với gốc hướng đích). Sau khi tiếp hợp, phức chất đồng vị thori phát ra alpha sẽ được tiếp xúc

với chất gắn kết chọn lọc, chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gồm. Sự tiếp xúc đó có thể theo cách bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, nhưng tốt hơn là sẽ bằng cách đi qua dung dịch phức chất đồng vị thori phát ra alpha qua cột, tấm đệm, bộ lọc, màng hoặc nút vật liệu gắn kết lựa chọn.

Kit của sáng chế sẽ thường bao gồm vật liệu gắn kết lựa chọn ở dạng bộ lọc hoặc cột, chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gồm. Dung dịch chất đồng vị thori phát ra alpha sẽ có mặt trong bình thứ nhất nhưng bình này và tất cả các bình được đề cập trong bản mô tả này có thể là lọ nhỏ, ống tiêm, thùng tiêm, hộp, cát xét, giếng, ống thuốc tiêm hoặc bình thích hợp khác bất kỳ cũng như một phần của bình này, như một giếng trong đĩa hoặc một khoảng trống nằm trong hộp nhiều thuốc thử hoặc cát xét. Các bình thứ nhất và thứ hai, khi có mặt, có thể tạo ra một phần của cùng thiết bị (ví dụ, có thể là các giếng riêng biệt hoặc khoảng trống trong đĩa nhiều thành phần hoặc cát xét) và có thể trong sự giao tiếp chất lưu với nhau, tùy ý bằng việc loại bỏ phần bịt kín, nút hoặc mở băng hoặc loại bỏ giới hạn, kẹp v.v để cho phép trộn dung dịch. Việc trộn này có thể được bắt đầu bằng tay hoặc có thể là kết quả của sự thao tác bên trong thiết bị tự động.

Một phương án về kit của sáng chế là ở dạng hộp đối với thiết bị tự động, ví dụ, thiết bị tổng hợp tự động. Thiết bị tự động này cho phép thực hiện các phương pháp của sáng chế với sự can thiệp bằng tay tối thiểu để đảm bảo sự tuân theo các nguyên lý cGMP. Do đó, thiết bị điển hình này bao gồm thiết bị tổng hợp tự động như GEHC FastLab hoặc TracerLab mà sẽ chứa hoặc sẽ được nạp với kit hoặc thiết bị của sáng chế. Thiết bị tự động bao gồm kit hoặc thiết bị của sáng chế do đó tạo ra khía cạnh khác của sáng chế. Kit của sáng chế có thể ở dạng thiết bị, hộp, khối quay, gói thuốc thử v.v đối với bất kỳ trong số các thiết bị này hoặc thiết bị tương tự bất kỳ. Thiết bị tự động có thể được sử dụng cho quy trình tự động hoàn toàn bao gồm việc tạo phức chất nuclit phóng xạ (thori-227) với phối tử/thể tiếp hợp phân tử sinh học, loại bỏ các chất đồng vị radi bằng việc lọc trên chất gắn kết chọn lọc, chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gồm, lọc vô trùng và phân tán vào trong lọ nhỏ chứa sản phẩm được chất. Do đó, các phương pháp khác

nhau của sáng chế có thể được thực hiện bằng thiết bị tự động như thiết bị chứa kit hoặc thiết bị như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án liên quan, sáng chế đề xuất thiết bị phân phối. Thiết bị này có thể chứa dung dịch chứa phức chất đồng vị thori phát ra alpha và chất đồng vị radi và sẽ bao gồm chất gắn kết chọn lọc đối với (các) chất đồng vị radi này, chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gốm. Khi sử dụng, thiết bị phân phối có thể loại bỏ một cách đồng thời các nuclit con bằng việc đi qua của dung dịch chảy qua hoặc đi qua chất gắn kết chọn lọc và còn phân phối dung dịch tinh chế thu được cho đối tượng.

Các dung dịch tiêm được tạo ra và có thể được tạo ra từ được phẩm của sáng chế và chúng được tạo ra bằng việc sử dụng kit của sáng chế sẽ tạo ra một cách rõ ràng khía cạnh khác của sáng chế. Các dung dịch này có thể là, ví dụ, dung dịch tiêm bao gồm dung dịch chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha phức chất và ít nhất một chất mang được dụng hoặc chất pha loãng trong đó nồng độ dung dịch của chất đồng vị radi không tạo phức bất kỳ thu được từ chuỗi phân rã phóng xạ của ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha phức chất là không lớn hơn 10% nồng độ dung dịch của ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha phức chất.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến phương pháp làm giảm sự phân ly bằng phóng xạ của ít nhất một thành phần hữu cơ trong dung dịch. Thông thường, dung dịch này sẽ là dung dịch như được mô tả trong bản mô tả này liên quan đến phương án bất kỳ và có thể bao gồm ít nhất một phức hệ nuclit phóng xạ phát ra alpha, ít nhất một nuclit phóng xạ con và ít nhất một thành phần hữu cơ. Thông thường, theo phương án này và tất cả các phương án, con sẽ là chất đồng vị con được tạo ra bằng việc phân rã phóng xạ chứa ít nhất một nuclit phóng xạ phát ra alpha trong hoặc tự phức hệ tương ứng. Vật liệu hữu cơ có thể là thành phần hữu cơ bất kỳ bao gồm chất mang được dụng, chất pha loãng, chất đệm v.v (bất kỳ trong số chúng, hữu cơ hoặc không, có thể được hợp nhất vào trong dung dịch được mô tả liên quan đến sáng chế). Thông thường nhất là, thành phần hữu cơ sẽ bao gồm chất tạo phức hệ và/hoặc chất tạo đích, mà sẽ thường là chất tạo phức hệ của phức hệ như được mô tả trong bản mô tả này. Chất tạo đích có thể là phần tạo đích thích hợp (như kháng thể, mảnh kháng thể (Fab, F(ab')₂

scFv v.v), kháng thể hoặc các thể tiếp hợp mảnh v.v). Chất tạo đích thường sẽ được tiếp hợp với phức hệ bằng sự tiếp hợp cộng hoá trị hoặc không cộng hoá trị. Bằng cách cho tiếp xúc dung dịch này ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với ít nhất một nuclit con (đặc biệt là ít nhất một chất gắn kết chọn lọc như được mô tả theo phương án bất kỳ trong bản mô tả này nhưng đặc biệt nhất là chất gắn kết vô cơ như hydroxyapatit) tiếp theo nuclit phóng xạ con có thể được tách biệt với dung dịch và tách biệt với vật liệu hữu cơ và các vật liệu khác, bao gồm nước, mà có thể được ion hoá một cách dễ dàng hoặc được chuyển hoá thành dạng gốc. Cũng như lợi ích trực tiếp từ sự phân giải bằng phóng xạ giảm, việc giảm về sự phân giải bằng phóng xạ này cũng sẽ rõ ràng là lợi ích gián tiếp ở chỗ nồng độ gốc thấp và các loại oxy hoá sẽ làm giảm các phản ứng không mong muốn với vật liệu hữu cơ của phức hệ hoặc phân tạo đích. Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp làm giảm nồng độ H_2O_2 trong dung dịch chứa ít nhất một phức hệ nuclit phóng xạ phát ra alpha, ít nhất một nuclit phóng xạ con và tùy ý ít nhất một thành phần hữu cơ (như chất tạo phức hệ và/hoặc chất tạo đích), phương pháp này bao gồm việc cho dung dịch này tiếp xúc với ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với ít nhất một nuclit con.

Theo tất cả các khía cạnh, “việc giảm” sự phân giải bằng phóng xạ hoặc nồng độ của thành phần đề cập đến việc giảm khi so với dung dịch đối chứng chứa tất cả các thành phần tương ứng của dung dịch ngoại trừ đối với (các) chất gắn kết đặc hiệu. Tương tự là, “việc loại bỏ” đề cập đến việc loại bỏ chất đồng vị thori ra khỏi dung dịch tự do, như bằng cách bẫy chất đồng vị thori đó bên trong vật liệu có thể tách như gel hoặc dạng rắn (như gốm, dạng rắn xốp v.v).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được minh hoạ bằng việc tham khảo đến các ví dụ không giới hạn sau đây.

Ví dụ 1: Sự hấp thu Radi-223 trên cột trọng lượng bằng cách sử dụng hydroxyapatit gốm

Cân trọng lượng 100mg hydroxyapatit gốm và chuyển vào các cột. Chất đệm HEPES (5mM, độ pH=8) được sử dụng để làm cân bằng cột (3 x 1ml). Sau đó, thêm

1ml chất đệm HEPES vào cột mà được để yên qua đêm trước khi nạp 140kBq radi-223 trong 1mL vào. Sự hấp thu là ngay lập tức. Sau đó, rửa cột bằng chất đệm HEPES (3 x 1ml), trước khi hấp thu radi-223 trên vật liệu cột được xác định bằng cách sử dụng thiết bị dò HPGe (Ortec, Oak Ridge, TN).

Vật liệu được loại bỏ 98,9% radi-223 và nuclit con (bảng 2).

Bảng 2: Tỷ lệ phần trăm trung bình còn lại của radi-223 đối với hydroxyapatit gồm (n=3)

Mẫu	Phần trăm còn lại trung bình của radi-223 (%)
Hydroxyapatit gồm	98,9

Ví dụ 2: Tinh chế thể tiếp hợp Thori được tạo đích trong chất đệm phosphat trên cột quay với silic oxit của axit propylsulfonic dựa trên nhựa trao đổi cation

Thể tiếp hợp chất tạo chelat trastuzumab được tạo ra như được mô tả trên đây (WO2011/098611A) được đánh dấu bằng thori-227 (tạo ra thể tiếp hợp Thori đích, TTC), bằng cách sử dụng thori-227 lưu trữ trong 5 ngày trong HCl tiếp theo tinh chế và do đó chứa radi-223 sinh trưởng trong và các thể hệ phân rã radi-223. Mỗi mẫu chứa 0,21mg TTC, 520kBq thori-227 và 160kBq radi-223 trong 300 μ l chất đệm nước muối phosphat độ pH=7,4 (Biochrome PBS Dulbecco, Cat no L1825). Bổ sung mẫu vào cột với 15mg silic oxit của axit propylsulfonic dựa trên nhựa trao đổi cation. Ly tâm cột (10 000 vòng/phút, 1 phút) và gom chất rửa giải. Sự phân bố của thori-227 (TTC) và radi-223 giữa cột và chất rửa giải được xác định bằng cách sử dụng thiết bị dò HPGe (Ortec, Oak Ridge, TN).

Sự duy trì của TTC (được thể hiện bởi thori-227) và radi-223 trên cột lần lượt bằng 5,5 và 99,1% (bảng 3).

Bảng 3: Sự duy trì của thể tiếp hợp Thori được tạo đích (TTC) và radi-223 sau khi tinh chế trên cột quay với nhựa trao đổi cation

Lượng nhựa trao đổi cation (mg)	TTC trên cột (%)	radi-223 trên cột (%)
15	5,5	99,1

Ví dụ 3: Loại bỏ radi-223 trong chất đệm xitrat và phosphat trên cột quay với silic oxit của axit propylsulfonic dựa trên nhựa trao đổi cation

Thêm 160kBq radi-223 trong 300 μ l 50mM chất đệm xitrat độ pH=5,5 với 0,9% natri clorua hoặc chất đệm nước muối phosphat độ pH=7,4 (Biochrome PBS Dulbecco, Cat no L1825) vào cột với 60mg silic oxit của axit propylsulfonic trên nhựa trao đổi cation. Sau đó, ly tâm cột (10000 vòng/phút, 1 phút) và gom chất rửa giải. Sự phân bố của radi-223 giữa cột và chất rửa giải được xác định bằng cách sử dụng thiết bị dò HPGe (Ortec, Oak Ridge, TN).

Sự duy trì của radi-223 trên cột lần lượt bằng 96,5% đối với chất đệm xitrat và 99,6% đối với chất đệm phosphat (bảng 3).

Bảng 4: Sự duy trì của radi-223 sau khi tinh chế trên cột quay với nhựa trao đổi cation

Loại chất đệm	radi-223 trung bình trên cột (%)
xitrat	96,5
phosphat	99,6

Ví dụ 4: So sánh hơn nữa các vật liệu chất gắn kết chọn lọc

Stronti và hạt canxi alginat gel, DSPG liposom, hydroxyapatit gốm, Zeolite UOP loại 4A, và hai nhựa trao đổi cation (AG50WX8 và SOURCE 30 S) được chọn làm vật liệu sẽ được nghiên cứu đối với sự hấp thu radi-223. Sự hấp thu khuếch tán thụ động của các nuclit được thử nghiệm bằng cách có các vật liệu có mặt như huyền phù

trong dược phẩm. Phép đo được thực hiện với sự trợ giúp của bộ dò Germani sau 1 cân bằng ở 25°C kèm lắc. Việc loại bỏ các nuclit tự do trên cột trọng lực cũng được nghiên cứu.

Sự hấp thu radi-223

Tất cả các vật liệu, đến mức độ nhất định, loại bỏ radi-223 và con bằng việc hấp thu khuếch tán thụ động nằm trong khoảng từ $30,8 \pm 5,8$ đến $95,4 \pm 2,5\%$ hấp thu ở các điều kiện thử nghiệm lựa chọn. Tất cả các vật liệu được thử nghiệm loại bỏ radi-223 và con trên cột trọng lực được thiết lập với sự hấp thu gần hoàn toàn. Các kết quả là cao hơn một cách đáng kể (khoảng 100%) và với sự biến đổi tối thiểu ($< 1\%$) so với sự hấp thu khuếch tán thụ động của radi-223, đối với tất cả các vật liệu thử nghiệm ngoại trừ đối với đầu gel alginat (xem bảng 5).

Bảng 5

Mẫu	Sự hấp thu trung bình của radi-223 bằng sự khuếch tán thụ động (%)	Sự hấp thu lệch chuẩn tương đối của radi-223 bằng sự khuếch tán thụ động(%)	Sự hấp thu trung bình của radi-223 trên cột trọng lực (%)	Sự hấp thu lệch chuẩn tương đối của radi-223 trên cột trọng lực (%)
Liposom	95,4	2,5	-	-
Nguồn 30S nhựa trao đổi cation	78,7	15,8	99,5	0,1
Hydroxyapatit gôm	77,8	20,1	98,9	0,7
Hạt canxi alginat gel	71,9	9,7	8,2	20,7
Hạt stronti alginat gel	68,2	16,7	-	-
Zeolit UOP loại 4A	49,7	7,4	-	-

Hạt canxi alginat gel	33,1	1,7	-	-
AG50WX8 nhựa trao đổi cation	30,8	5,8	99,8	0,2

Các vật liệu khác nhau thích hợp để bắt giữ chất đồng vị con radi-223 đã được nhận dạng. Stronti và hạt canxi alginat gel, DSPG liposom, hydroxyapatit gồm, Zeolit UOP loại 4A, và hai nhựa trao đổi cation (AG50WX8 và nguồn 30S) được thử nghiệm và tất cả các vật liệu được tìm thấy để loại bỏ radi-223 và các con.

Tuy nhiên, nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gồm là tuyệt vời khi được sử dụng trên các cột trọng lực.

Ví dụ 5: Giảm sự phân giải bằng phóng xạ

Tóm tắt

Sự hình thành hydro peroxit (H_2O_2) trong pha nước của dược phẩm được nghiên cứu khi đo sự phân giải bằng phóng xạ với sự có mặt và không có mặt của hydroxyapatit gồm, mà là một trong số các vật liệu được thể hiện là gắn kết một cách hữu hiệu nuclit phóng xạ từ dung dịch. Sự phân giải bằng phóng xạ và sự hình thành các gốc tự do trong pha nước có thể làm thoái hoá nuclit phóng xạ do đó giảm thiểu sự tạo ra và lượng H_2O_2 có mặt là có thể mong muốn. Sau 3 ngày, nồng độ của H_2O_2 trong các mẫu với hydroxyapatit gồm là thấp hơn một cách đáng kể so với đối chứng và sự hấp thụ của ^{223}Ra và ^{227}Th từ dung dịch là gần như hoàn toàn.

Phương pháp

Quang phổ kế chùm đơn lẻ UVmini-1240 (190 – 1100nm) từ Shimadzo (Kyoto, Japan) được sử dụng và hệ số truyền ánh sáng được ghi chép ở 730nm để phân tích nồng độ H_2O_2 . Phương thức trắc quang được sử dụng trong đó sự hấp thụ của mẫu được đo ở bước sóng cố định ($n=3$). Chậu thủy tinh được sử dụng là chậu thủy tinh Plastibrand dùng một lần 1,5ml bán micro (12,5 x 12,5 x 45mm) được sản xuất bằng polystyren.

0,5mg/ml dung dịch horseradish peroxidaza và 2mg/ml chất nền peroxidaza (muối 2.2'-Azino-bis(axit 3-etylbenzothiazolin-6-sulfonic) diamoni) được tạo ra bằng việc phân rã trong nước không chứa kim loại. Enzym peroxidaza chuyển·hoá chất nền peroxidaza từ không màu thành màu xanh với H_2O_2 làm chất nền. Các tiêu chuẩn H_2O_2 ở 1,765, 0,882, 0,441, 0,221, và 0,110mmol/L H_2O_2 được tạo ra bằng cách pha loãng 30% (trọng lượng) H_2O_2 trong nước không chứa kim loại ($n=3$). Tính tuyến tính của đường cong tiêu chuẩn là $R^2=0,9995$.

Các mẫu gồm có 100mg/ml hydroxyapatit gồm trong 250 μl 9mg/ml natri clorua mà được nạp với dung dịch mới được tạo ra ^{227}Th đến nồng độ 0,5kBq/ μl ($n=3$).

Hai loại mẫu đối chứng được phân tích; một đối chứng âm tính chỉ với ^{227}Th và không có vật liệu gắn kết và một đối chứng dương tính với chất gắn kết nhưng không có nguồn phóng xạ ($n=3$). Các đối chứng âm tính được phân tích để kiểm tra tính đồng nhất của nuclit phóng xạ trong dung dịch natri clorua và lượng H_2O_2 được tạo ra với sự không có mặt của vật liệu gắn kết, trong khi các đối chứng dương tính được phân tích để tìm kiếm nếu lượng đáng kể của H_2O_2 được phát triển mà không có mặt tính phóng xạ.

Để tính toán tỷ lệ phần trăm hấp thu của các chất đồng vị thori trong các mẫu hydroxyapatit gồm và tính đồng nhất của chất đồng vị thori trong các đối chứng âm tính, mỗi mẫu hoặc đối chứng được đo trên bộ dò HPGe trước khi 60 μl dịch nổi được loại bỏ. Các mẫu, các đối chứng và các tiêu chuẩn còn được tạo ra để phân tích H_2O_2 bằng cách trộn 900 μl 9mg/ml natri clorua với 50 μl dung dịch chất nền peroxidaza, 25 μl dung dịch horseradish peroxidaza và 25 μl dịch nổi tương ứng từ mẫu, đối chứng hoặc tiêu chuẩn. Mẫu, đối chứng hoặc tiêu chuẩn được trộn một cách cẩn thận và được đo một cách trực tiếp bằng phép đo quang phổ UV-vis. Đối với các mẫu phóng xạ và đối chứng, thể tích mẫu còn lại được đo lần cuối cùng trên bộ dò HPGe. Sự hấp thu của chất đồng vị thori trong hydroxyapatit gồm hoặc tính đồng nhất của tính phóng xạ trong dung dịch natri clorua được tính toán bằng sự trợ giúp của quang phổ HPGe.

Nồng độ H_2O_2 trong mẫu, tiêu chuẩn và đối chứng được phân tích bằng phép đo quang phổ UV-vis ở 730nm, tại các thời điểm 0, 3, 7, 10 và 14 ngày.

Kết quả

Hàm lượng đo được của H_2O_2 được tạo ra trong 14 ngày lưu trữ trong các mẫu hydroxyapatit gồm được tạo huyền phù và ^{227}Th mới được tạo ra là thấp hơn một cách đáng kể so với các đối chứng âm tính mà không có hydroxyapatit gồm (Fig.1). Các đối chứng dương tính chứa hydroxyapatit gồm mà không có tính phóng xạ không thể hiện sự hình thành H_2O_2 bất kỳ ngoài sai số thống kê của phương pháp (Fig.1). Sự hấp thu khuếch tán thụ động của ^{227}Th mới được tạo ra trong huyền phù chứa hydroxyapatit gồm bằng $81 \pm 3\%$ ở thời gian phản ứng 90 phút. Sự hấp thu liên tiếp của ^{227}Th và tạo ra ^{223}Ra bởi hydroxyapatit gồm lần lượt bằng $99 \pm 5\%$ và $102 \pm 12\%$, khi đo sau thời gian ủ 14 ngày.

Việc giảm H_2O_2 đo được chứng minh việc tạo ra giảm các gốc và chất oxy hoá do sự phân giải bằng phóng xạ dung dịch.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế dung dịch tinh chế chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha bao gồm các bước:
 - i) cho dung dịch chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một chất đồng vị radi tiếp xúc với ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với chất đồng vị radi;
 - ii) tách dung dịch chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha ra khỏi ít nhất một chất gắn kết chọn lọc, trong đó chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất đồng vị thori phát ra alpha là ở dạng phức chất với phối tử, trong đó phối tử này được tiếp hợp với gốc gắn kết đặc hiệu, như kháng thể.
3. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất gắn kết chọn lọc là ở dạng, hoặc được gắn vào, vật mang dạng rắn hoặc vật mang dạng gel.
4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó vật mang dạng rắn hoặc dạng gel là ở dạng, hoặc được gắn vào, ít nhất một vật mang được chọn từ màng, dầu nhựa, dầu gel, cấu trúc lipid tự lắp ráp (ví dụ, liposom), vi hạt, hạt nano, bột, tinh thể, gốm và cấu trúc polyme.
5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dung dịch được cho tiếp xúc với chất gắn kết chọn lọc bằng dòng dung dịch chảy qua hoặc đi qua chất gắn kết chọn lọc hoặc chảy qua hoặc đi qua vật mang khi mà chất gắn kết chọn lọc được giữ cố định.
6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó bước tiếp xúc được tiến hành bằng cách lọc, trong đó dung dịch chảy qua hoặc đi qua chất gắn kết chọn lọc hoặc chảy qua hoặc đi qua vật mang khi mà chất gắn kết chọn lọc được giữ cố định.
7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó việc lọc còn bao gồm việc tạo dòng dung dịch chảy qua màng lọc vô trùng.

8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó việc tiếp xúc diễn ra trong khoảng thời gian ít hơn 30 phút, như ít hơn 10 phút, ví dụ ít hơn 5 phút hoặc ít hơn 1 phút (ví dụ, không nhiều hơn 30 giây).

9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó dung dịch này được cho tiếp xúc với chất gắn kết chọn lọc bằng việc bổ sung chất gắn kết chọn lọc và dung dịch vào bình (ví dụ, bình được bịt kín hoặc bịt kín một phần).

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó việc tiếp xúc diễn ra trong 30 phút hoặc lâu hơn (ví dụ, 1 giờ hoặc lâu hơn, như 1 ngày hoặc lâu hơn).

11. Kit để tạo ra được phẩm chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha bao gồm:

- i) dung dịch chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một chất đồng vị radi;
- ii) ít nhất một phối tử;
- iii) gốc gắn kết đặc hiệu;
- iv) ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với chất đồng vị radi này,

trong đó, chất đồng vị thori phát ra alpha được tạo phức hoặc có thể tạo phức bởi phối tử mà được tiếp hợp hoặc có thể được tiếp hợp với gốc gắn kết đặc hiệu và chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit.

12. Kit theo điểm 11, trong đó dung dịch chứa ít nhất một chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một chất đồng vị radi là có mặt trong bình thứ nhất (ví dụ, lọ nhỏ, ống tiêm v.v.) và phối tử này được tiếp hợp với gốc gắn kết đặc hiệu là có mặt trong bình thứ hai.

13. Kit theo điểm 11 hoặc 12, trong đó chất gắn kết chọn lọc là có mặt ở dạng của ít nhất một bộ lọc, như bộ lọc ống tiêm, mà qua đó dung dịch chứa chất đồng vị thori phát ra alpha có thể được chuyển qua sau khi tạo phức bởi phối tử và tùy ý sau khi tiếp hợp với gốc gắn kết đặc hiệu.

14. Kit theo điểm 11 hoặc 12, trong đó chất gắn kết chọn lọc có mặt ở dạng hoặc gắn vào ít nhất một vật mang dạng rắn hoặc dạng gel.
15. Kit theo điểm 14, trong đó chất gắn kết chọn lọc có mặt trong bình thứ nhất.
16. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 15, trong đó chất gắn kết chọn lọc được bố trí để được tách ra khỏi dung dịch bằng quy trình dùng dung dịch này.
17. Kit theo điểm 16, trong đó vật mang dạng rắn hoặc dạng gel là ít nhất một vật mang được chọn từ màng, đầu nhựa, đầu gel, cấu trúc lipit tự lắp ráp (ví dụ, liposom), vi hạt, hạt nano, bột, tinh thể và cấu trúc polyme.
18. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 17, trong đó kit này còn bao gồm bộ lọc và/hoặc thiết bị phân phối.
19. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 18 bao gồm bộ lọc có kích cỡ lỗ không lớn hơn $0,22\mu\text{m}$.
20. Thiết bị phân phối bao gồm dung dịch chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một chất đồng vị radi, thiết bị này còn bao gồm bộ lọc chứa ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với chất đồng vị radi, trong đó chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit gồm.
21. Thiết bị theo điểm 20 ở dạng ống tiêm dùng một lần và bộ lọc ống tiêm.
22. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 đến 19 bao gồm thiết bị phân phối bao gồm dung dịch chứa ít nhất một phức hệ nuclit phóng xạ phát ra alpha và ít nhất một nuclit phóng xạ con, kit này còn bao gồm chất gắn kết chọn lọc đối với nuclit phóng xạ con này ở dạng bộ lọc.
23. Phương pháp bào chế dung dịch tiêm chứa phức chất đồng vị thori phát ra alpha bao gồm các bước:
 - a) kết hợp dung dịch thứ nhất bao gồm muối hoà tan của chất đồng vị thori phát ra alpha và ít nhất một chất đồng vị radi với dung dịch thứ hai bao gồm ít nhất một phối tử được tiếp hợp với ít nhất một gốc hướng đích;
 - b) ủ dung dịch kết hợp ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ, nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C , tốt hơn là từ 20°C đến 40°C) trong khoảng thời gian cho phép hình thành phức

chất giữa phổi tử này và chất đồng vị thori phát ra alpha, nhờ đó tạo ra dung dịch chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha;

c) cho dung dịch chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha tiếp xúc với ít nhất một chất gắn kết chọn lọc đối với ít nhất một chất đồng vị radi, trong đó chất gắn kết chọn lọc này được chọn từ nhóm bao gồm các nhựa trao đổi cation và hydroxyapatit;

d) tách dung dịch chứa ít nhất một phức chất đồng vị thori phát ra alpha ra khỏi ít nhất một chất gắn kết chọn lọc.

24. Phương pháp bào chế dung dịch tiêm theo điểm 23, trong đó các bước c) và d) bao gồm phương pháp điều chế dung dịch tinh chế theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10.

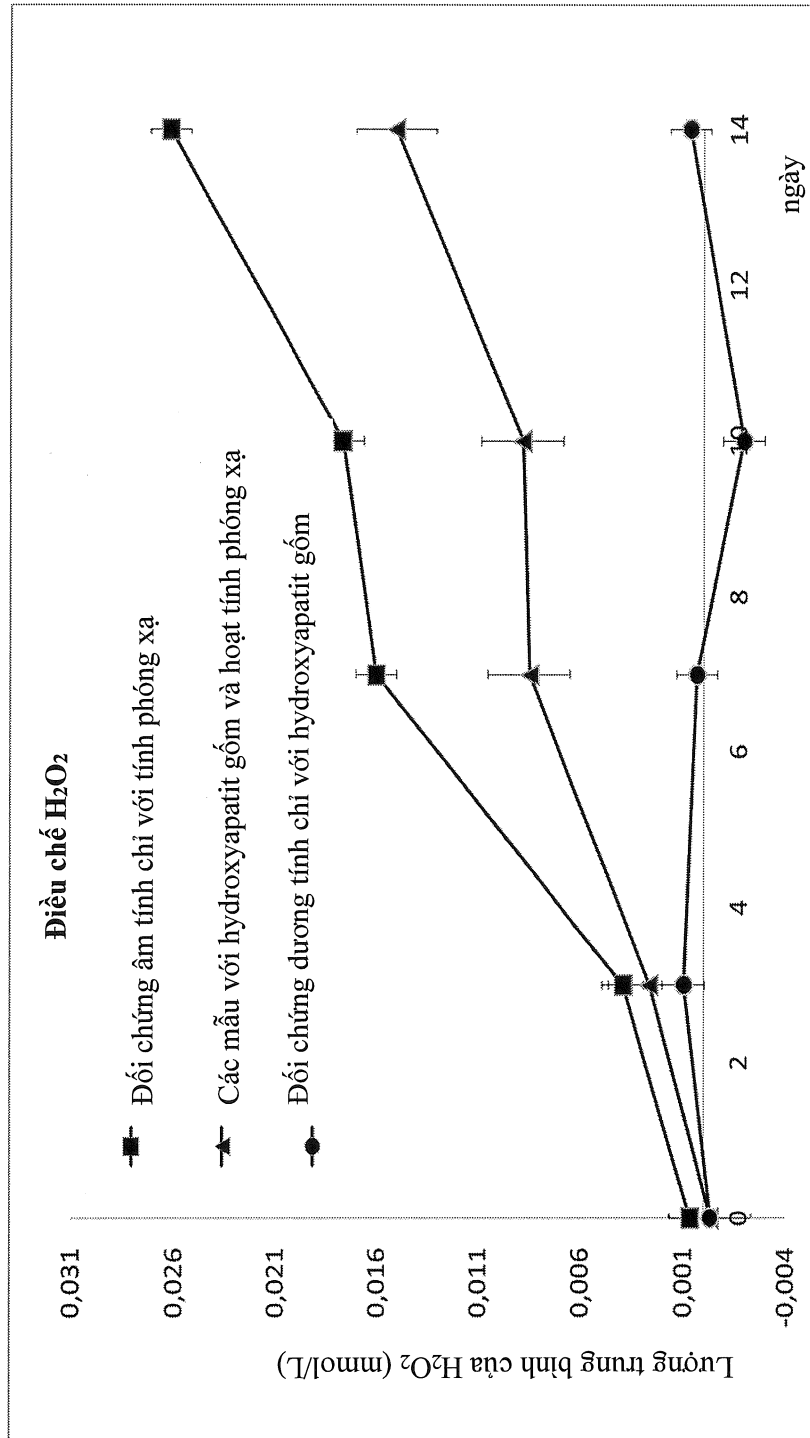


Fig.1 – Tạo ra hydro peroxit bằng sự phân ly bằng phóng xạ của nước với sự có mặt hoặc không có mặt của chất gắn kết chọn lọc

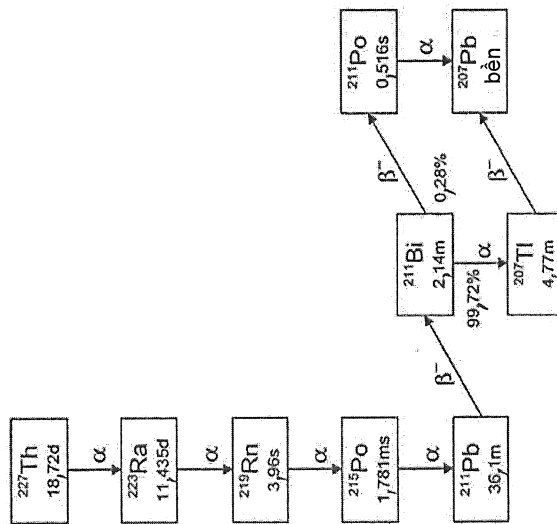


Fig.2